

Сравнительный анализ фармакотехнологических характеристик 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 е д е н и е . Албендазол – антипротозойный и антигельминтный препарат широкого спектра действия, обладающий также противоописторхозным действием. В настоящее время актуальной становится проблема повышения биодоступности албендазола для лечения системных гельминтозов и паразитозов. Одним из путей улучшения всасываемости албендазола становится повышение его растворимости в воде за счет образования межмолекулярных комплексов с полисахаридом арабиногалактаном при механической обработке их смесей в условиях интенсивных механических воздействий. Твердая дисперсия албендазола с арабиногалактаном, полученная механохимическим методом, имеет более высокую водорастворимость, а также проявляет повышенную антигельминтную, в том числе противоописторхозную, фармакологическую активность, не вызывая токсического действия на клетки печени, по сравнению с официальными препаратами албендазола.

Ц е л ь . Изучение физико-химических и технологических характеристик твердых дисперсий албендазола с арабиногалактаном, полученных механохимическим способом.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Смесь субстанций албендазола и арабиногалактана подвергали механической обработке в шаровых мельницах для получения твердых дисперсий, в массовых соотношениях 1:5, 1:10, 1:20, продолжительность механической обработки составляла 2, 8 и 24 ч соответственно. Форму и размер частиц исходных субстанций и полученных твердых дисперсий определяли методами оптической и электронной сканирующей микроскопии. Фракционный состав крупных фракций твердых дисперсий определяли методом ситового анализа, оценку мелкодисперсной фракции проводили с помощью метода динамического анализа изображений сыпучих материалов. Определение технологических характеристик проводили с помощью общепринятых фармакопейных методик.

Р е з у л ь т а т ы . В процессе исследования были получены экспериментальные данные о физических (форма и размер частиц, фракционный состав) и фармакотехнологических свойствах (сыпучесть порошков, насыпная плотность и плотность порошков после усадки, индексы Хауснера и Карра) албендазола и арабиногалактана, а также их твердых дисперсий, полученных механохимическим твердофазным синтезом.

З а к л ю ч е н и е . По результатам исследования определен образец твердой дисперсии албендазола и арабиногалактана (соотношение – 1:5, время механообработки – 2 ч) с оптимальными физико-химическими и технологическими свойствами для дальнейшего использования его в технологии получения пероральной лекарственной формы. Выявленные достаточно низкие технологические показатели остальных исследуемых твердых дисперсий албендазола с арабиногалактаном определяют необходимость подбора оптимального состава вспомогательных веществ в ходе дальнейшей фармацевтической разработки.

Ключевые слова: албендазол, арабиногалактан, твердые дисперсии, механохимический метод, электронная микроскопия, фракционный состав.

Образец цитирования: Тихомирова Ю.И., Карабинцева Н.О., Метелева Е.С., Евсеенко В.И., Душкин А.В., Зеликман М.В. Сравнительный анализ фармакотехнологических характеристик твердых дисперсий албендазола, полученных механохимическим твердофазным синтезом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(4):35-49. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-4-35-49

Поступила в редакцию 27.04.2023
Прошла рецензирование 04.05.2023
Принята к публикации 24.05.2023

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 27.04.2023
Revised 04.05.2023
Accepted 24.05.2023

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

A comparative analysis of pharmacotechnological characteristics of albendazole solid dispersions 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, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Albendazole is a broad-spectrum antiprotozoal and antihelminthic drug which also has an anti-opisthorchiasis effect. Currently, the problem of increasing the bioavailability of albendazole for the treatment of systemic helminthiasis and parasitosis is becoming urgent. One way to improve the absorption of albendazole is to increase its water solubility due to the formation of intermolecular complexes with arabinogalactan, a plant polysaccharide during mechanical treatment of their mixtures under intense mechanical treatment. The solid dispersion of albendazole with arabinogalactan, obtained by the mechanochemical method, has higher water solubility, and also increased antihelminthic, including against *Opisthorchis* spp. infection, pharmacological activity, without toxic effect on liver cells, compared with the official preparations of albendazole.

A i m . The study of physicochemical and technological characteristics of solid dispersions of albendazole with arabinogalactan obtained by the mechanochemical method.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A mixture of albendazole and arabinogalactan substances was ball milled to obtain solid dispersions, in a ratio of 1:5, 1:10, 1:20; the duration of mechanical treatment was 2, 8 and 24 hours. The shape and particle size of the parent substances and the obtained solid dispersions were determined by light and scanning electron microscopy. The particle size distribution of coarse fractions of solid dispersions was determined by sieve analysis, fine fractions – by dynamic image analysis of bulk materials. The determination of technological characteristics was performed using conventional pharmacopoeial methods.

R e s u l t s . During the study, experimental data were collected on the physical (shape and size of particles, particle size distribution) and pharmacotechnological properties (powder flowability, bulk density and tapped density of powders, Hausner's ratio and Carr's index) of albendazole and arabinogalactan, as well as their solid dispersions obtained by mechanochemical solid-phase synthesis.

C o n c l u s i o n . According to the results of the study, a sample of solid dispersion of albendazole and arabinogalactan (ratio 1:5, mechanical treatment time 2 hours) with appropriate physicochemical and technological properties was determined for use in the technology of further oral dosage form obtaining. The revealed rather low technological parameters of the rest solid dispersions of albendazole with arabinogalactan determine the need to select the optimal composition of excipients during further pharmaceutical development.

Keywords: albendazole, arabinogalactan, solid dispersions, mechanochemical method, electron microscopy, particle size distribution.

Citation example: Tikhomirova Yu.I., Karabintseva N.O., Meteleva E.S., Evseenko V.I., Dushkin A.V., Zelikman M.V. A comparative analysis of pharmacotechnological characteristics of albendazole solid dispersions obtained by mechanochemical solid-phase synthesis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(4):35-49. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-4-35-49

ВВЕДЕНИЕ

Албендазол (АБЗ) – антипротозойный и антигельминтный препарат широкого спектра действия группы бензимидазолакарбомата (рис. 1). Он проявляет активность в отношении как кишечных, так и тканевых форм паразитов; быстро метаболизируется в печени при первичном прохождении с образованием метаболита – албендазола сульфата, который является основным эффективным веществом при лечении тка-

INTRODUCTION

Albendazole (ABZ) is a broad-spectrum antiprotozoal and antihelminthic drug of the benzimidazole carbamate group (Fig. 1). It is active against both intestinal and tissue forms of parasites; it is rapidly metabolized in the liver during initial passage with the formation of a metabolite – albendazole sulfate, which is the main effective substance in the treatment of tissue infections. Because ABZ in oral administration is absorbed poorly (<5%) [1], and in the

невых инфекций. В связи с тем, что при пероральном приеме АБЗ абсорбируется очень слабо (<5 %) [1], а при лечении системных гельминтных инвазий, таких как эхинококкоз и нейроцистицеркоз, предполагается продолжительное лечение высокими дозами АБЗ на ранних стадиях этих заболеваний, возможно значительное повышение риска развития нежелательных побочных явлений [2, 3].

Кроме того, АБЗ является эффективным противоописторхозным средством, применяющимся для лечения острой и хронической форм заболевания. По сравнению с празиквантелом, поставки которого в Российскую Федерацию ограничены, данный препарат менее эффективен [2, 4, 5]. Поскольку АБЗ становится альтернативным средством для лечения описторхоза в условиях дефицита празиквантела, актуальной становится проблема повышения биодоступности АБЗ для лечения системных гельминтозов и паразитозов.

Одним из путей улучшения всасываемости АБЗ за счет повышения его растворимости в воде является способ, предложенный ранее в НИИ химии твердого тела и механохимии СО РАН, который заключается в образовании межмолекулярных комплексов с полисахаридом арабиногалактаном (АГ), при механической обработке их смесей в условиях интенсивных механических воздействий [6–8]. Установлено, что твердая дисперсия (ТД) АБЗ с арабиногалактаном, полученная механохимическим методом, имеет более высокую водорастворимость, а также проявляет повышенную противоописторхозную фармакологическую активность, не вызывая токсического действия на клетки печени, по сравнению с исходной субстанцией АБЗ [9, 10].

Выбор АГ в качестве носителя обусловлен особенностями его химического строения как галактансодержащего полисахарида, который обладает высокой растворимостью в воде, уникально низкой вязкостью растворов, невысоким молекулярно-массовым распределением, а также проявляет свойства пребиотика и является биообразуемым [4, 11]. Существенным преимуществом арабиногалактана перед другими биологически активными полисахаридами является его доступность [11].

Для дальнейшей разработки состава и технологии получения лекарственной формы для перорального применения на основе твердых дисперсий АБЗ с АГ необходимо провести сравнительный анализ физико-химических и технологических характеристик твердых дисперсий. Результаты исследования продемонстрируют

treatment of systemic helminthic invasions, such as echinococcosis and neurocysticercosis, the long-term therapy with high doses of ABZ in the early stages of these diseases is assumed, a significant increase in the risk of undesirable side effects is possible [2, 3].

In addition, ABZ is an effective agent for treatment of acute and chronic forms of opisthorchiasis. Compared with praziquantel, whose supplies to the Russian Federation are limited, this drug is less effective [2, 4, 5]. Since ABZ becomes an alternative for the treatment of opisthorchiasis in conditions of praziquantel shortage, the problem of increasing the bioavailability of ABZ in systemic helminthiasis and parasitosis therapy becomes relevant.

One way to improve the absorption of ABZ by increasing its water solubility is the method proposed previously at the Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, which consists in the formation of intermolecular complexes with arabinogalactan (AG), a plant polysaccharide during mechanical treatment of their mixtures under the intense mechanical treatment [6–8]. It was found that the solid dispersion (SD) of ABZ with arabinogalactan obtained by the mechanochemical method has higher water solubility, and also increased pharmacological activity against *Opisthorchis* spp. infection, without toxic effect on liver cells, compared with the official preparations of ABZ [9, 10].

The choice of AG as a carrier is conditioned by peculiarities of its chemical structure as a galactan-containing polysaccharide, which has a high water solubility, an extraordinary low viscosity of solutions, a low molecular mass distribution, and also exhibits prebiotic properties and is biodegradable [4, 11]. A significant advantage of arabinogalactan over other biologically active polysaccharides is its availability [11].

For further development of the composition and technology of obtaining an oral dosage form based on solid dispersions of ABZ with AG, it is necessary to carry out a comparative analysis of the physicochemical and technological characteristics of solid dispersions. The results of the study will show the nature of the influence of the mechanochemical effect on the properties of ABZ and will allow determining the appropriate drug-to-carrier mixture ratio and the time of mechanochemical treatment.

AIM OF THE RESEARCH

Study of physico-chemical and technological characteristics of solid dispersions of albendazole with arabinogalactan obtained by the mechanochemical method.

характер влияния механохимического воздействия на свойства АБЗ и позволят определить оптимальные параметры массового соотношения лекарственного вещества к носителю и время механохимической обработки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение физико-химических и технологических характеристик твердых дисперсий албендазола с арабиногалактаном, полученных механохимическим способом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали активную фармацевтическую субстанцию (АФС) албендазола (Wuhan Dasen Biotechnology Co., Ltd., Китай). АБЗ представляет собой белый или беловатый порошок. Растворим в диметилсульфоксиде, сильных кислотах и щелочах, плохо растворим в метиловом спирте, хлороформе, уксусноэтиловом эфире, практически не растворим в воде. Данные по растворимости позволяют отнести субстанцию ко II классу биофармацевтической классификационной системы.

В качестве вспомогательного вещества-носителя использовали арабиногалактан, субстанция – порошок, с содержанием АГ 96.2 % (АО «Аметис», ТУ 9325-008-70692 152-08). Полисахарид, получаемый из древесины лиственницы сибирской и лиственницы Гмелина [11]. Для макромолекулы АГ характерно высоко разветвленное строение; главная цепь состоит из звеньев галактозы, боковые цепи – из звеньев арабинозы и галактозы (см. рис. 1). Эта структурная особенность способствует образованию прочных межмолекулярных комплексов с лекарственными препаратами, а также обуславливает избирательное проникновение через мембранные барьеры, благодаря чему арабиногалактан можно использовать для повышения всасываемости других лекарственных средств, характеризующихся низкой биодоступностью [4, 6, 7, 9–13].

Субстанция АГ представляет собой аморфный порошок, светло-коричневого цвета, без запаха, имеет сладковатый вкус. Растворим в холодной воде (5 г/100 мл), при нагревании растворимость возрастает [11].

Для получения твердых дисперсий использовали механохимическую обработку сухих образцов АБЗ и АГ в пропорции 1:5, 1:10 и 1:20 соответственно. Механообработка смеси проводилась с применением ротационной (валковой) мельницы ВМ-1. В качестве мелющих тел использовались стальные шары (марка стали

MATERIALS AND METHODS

An active pharmaceutical substance (APS) of albendazole (Wuhan Dasen Biotechnology Co., Ltd., China) was used in the study. ABZ is a white or whitish powder. It is soluble in dimethyl sulfoxide, strong acids and alkalis, poorly soluble in methyl alcohol, chloroform, ethyl acetate, virtually water insoluble. Solubility data allow the substance to be assigned to Class II of the biopharmaceutical classification system.

Arabinogalactan, a powder with AG content of 96.2%, was used as an auxiliary carrier (Ametis JSC, Technical Conditions 9325-008-70692 152-08). Arabinogalactan is a plant polysaccharide obtained from Siberian larch and Dahurian larch wood [11]. A highly branched structure characterizes the AG macromolecule; the main chain consists of galactose units, the side chains consist of arabinose and galactose units (Fig. 1). This structural feature contributes to the formation of strong intermolecular complexes with drugs, and also conditions selective penetration through membrane barriers, so that arabinogalactan can increase the absorption of other drugs with low bioavailability [4, 6, 7, 9–13].

The substance of AG is an amorphous powder, light brown, odorless, with a sweet taste. It is soluble in cold water (5 g / 100 ml). When heated, the solubility increases [11].

To obtain solid dispersions, mechanochemical treatment of dry ABZ and AG samples was used in a ratio of 1:5, 1:10 and 1:20. The mechanical treatment of the mixture was carried out using a rotary ВМ-1 mill. Steel balls (steel ShX-15) with a diameter of 15 mm, and loading of balls 675 g were used as a grinding medium. The duration of mechanical treatment was 2, 8 and 24 hours. The samples of solid dispersions obtained by mechanochemical synthesis were fine powders, light beige in color, odorless, during storage forming lumps that disintegrate on grinding.

The determination of the technological properties of ABZ, AG and their solid dispersions was performed in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia, XIV ed.: description, sieve analysis, flowability of powders, bulk density, compressibility.

The determination of the shape and sizes of particles of the parent substances and their solid dispersions was performed by light microscopy using a Micmed-1 version 2 microscope (LOMO JSC, Russia) and by scanning electron microscopy using a TM-1000 microscope (Hitachi, Japan).

To determine the particle size distribution of the parent substances and their solid dispersions, a sieve

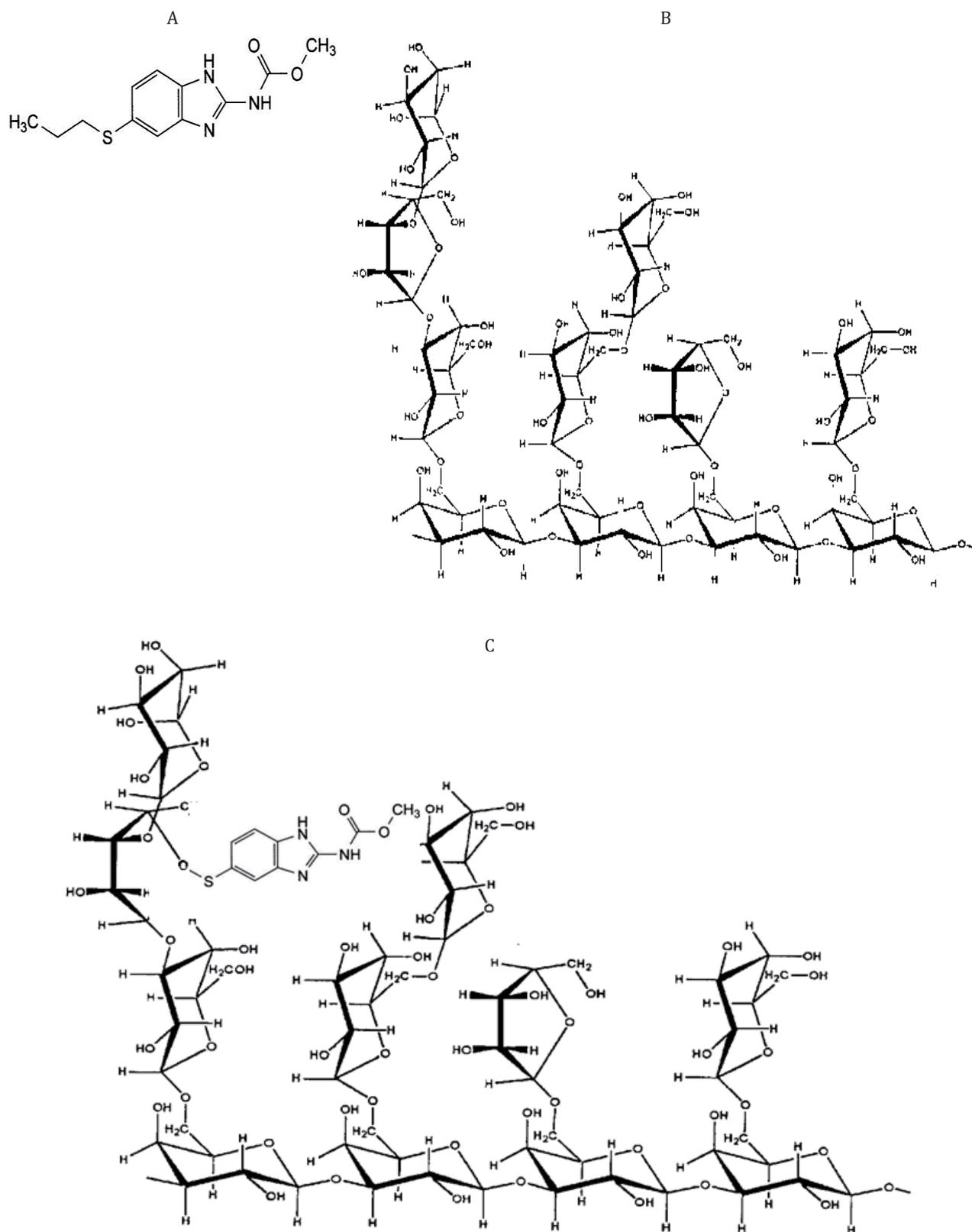


Рис. 1. Структурные формулы: А – албендазола; В – арабиногалактана; С – албендазола и арабиногалактана (предполагаемая структура)
Fig. 1. Structural formulas: A – albendazole; B – arabinogalactan; C – albendazole and arabinogalactan (putative structure)

ШХ-15) диаметром 15 мм, загрузка шаров 675 г. Продолжительность механической обработки составляла 2, 8 и 24 ч. Полученные механохимическим синтезом образцы твердых дисперсий представляли собой мелкодисперсные порошки, светло-бежевого цвета, без запаха, при хранении образующие комки, распадающиеся при их растирании.

Определение технологических свойств АБЗ, АГ и их твердых дисперсий проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XIV издания: описание, ситовой анализ, степень сыпучести порошков, насыпная плотность, прессуемость.

Определение формы и размеров частиц исходных субстанций и их твердых дисперсий производили методом оптической микроскопии с помощью оптического микроскопа Микмед-1 вариант 2 (АО «ЛОМО», Россия) и методом электронной сканирующей микроскопии с помощью микроскопа ТМ-1000 (Hitachi, Япония).

Для определения фракционного состава исходных веществ и твердых дисперсий был проведен ситовой анализ в соответствии с общей фармакопейной статьей (ОФС) 1.1.0015.15 «Ситовой анализ». Распределение размеров частиц мелкодисперсной фракции было измерено отдельно с помощью анализатора размера и формы частиц Camsizer X2 (Microtrac MRB). Для этого использован метод динамического анализа изображений сыпучих образцов. Этим методом получена характеристика, называемая внутренней шири-

analysis was carried out in accordance with the general pharmacopoeial monograph (GPM) 1.1.0015.15 Sieve Analysis. The particle size distribution of the fine fraction was measured using a Camsizer X2 particle analyzer (Microtrac MRB). For this purpose, the method of dynamic image analysis of bulk samples was used. This method allowed to obtain a characteristic called the internal particle width ($x_{c\min}$, μm). It is equal to the smallest of all the maximal chords of the particle projection. The dependence diagram of $x_{c\min}$ and its frequency distribution in relation to the volume $q_3(x)$ is presented (Fig. 2):

$$q_3(x) = dQ_3(x) / dx,$$

where $dQ_3(x)$ is the total distribution (percentage of passage), in relation to volume.

This characteristic shows the sieve mesh size through which this particle is sifted, and thus, is consistent with the distribution measured by the sieve analysis method.

The determination of bulk density, flowability and slope angle was performed in accordance with the GPM.1.4.2.0016.15 Powders Flowability Grade [14].

Based on the values of bulk density, the Hausner's ratio and the Carr's index were calculated, by the values of which flowability and compressibility are assessed (Table 1). The reference value of the Hausner's ratio should not exceed 1.36, and the Carr's index is allowable up to 26% [15].

Formulas for calculating:

$$\text{Hausner's ratio } (H): H = \rho_t / \rho;$$

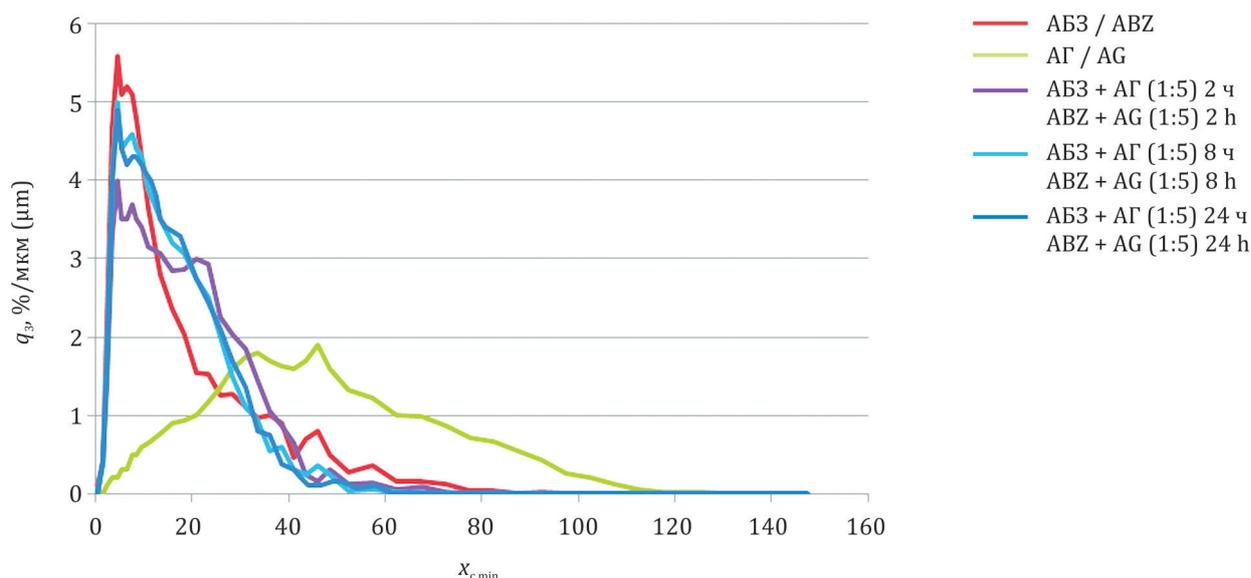


Рис. 2. Диаграмма зависимости $x_{c\min}$ и ее частотное распределение в отношении к объему q_3 для албендазола (АБЗ) и арабиногалактана (АГ) и их твердых дисперсий в соотношении 1:5 с разным временем механообработки
Fig. 2. The dependence diagram of $x_{c\min}$ and its frequency distribution in relation to q_3 volume for albendazole (ABZ) and arabinogalactan (AG) and their solid dispersions in a ratio of 1:5 with different mechanical treatment time

Таблица 1. Оценка индексов Хауснера и Карра
Table 1. Estimation of the Hausner's ratio and Carr's index

Прессуемость / Compressibility	Индекс Хауснера / Hausner's ratio	Индекс Карра / Carr's index, %
Очень хорошая / Very high	1.00–1.11	10
Хорошая / High	1.12–1.18	11–15
Средняя / Medium	1.19–1.25	16–20
Удовлетворительная / Acceptable	1.26–1.34	21–25
Плохая / Low	1.35–1.45	26–31
Очень плохая / Very low	1.46–1.59	32–37
Очень-очень плохая / Very-very low	>1.60	>38

ной частицы ($x_{c \min}$, мкм). Она равна наименьшей из всех максимальных хорд проекции частицы. Представлена диаграмма зависимости $x_{c \min}$ и ее частотное распределение в отношении к объему $q_3(x)$ (рис. 2):

$$q_3(x) = dQ_3(x) / dx,$$

где $dQ_3(x)$ – суммарное распределение (% прохождения), в отношении к объему.

Эта характеристика показывает размер ячейки сита, сквозь которое просеется данная частица, и, таким образом, согласуется с распределением, измеренным методом ситового анализа.

Определение насыпного объема, сыпучести и угла естественного откоса осуществляли в соответствии с ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» [14].

На основании значений насыпной плотности рассчитывали индекс Хауснера и индекс Карра, по величинам которых оценивают сыпучесть и сжимаемость (табл. 1). Значение индекса Хауснера не должно превышать 1.36, а индекс Карра считается приемлемым до значения 26 % [15].

Формулы расчета индексов:

$$\text{индекс Хауснера (H): } H = \rho_y / \rho;$$

$$\text{индекс Карра (C): } C = 100 \cdot (\rho_y - \rho) / \rho_y,$$

где ρ_y – насыпная плотность после уплотнения;

ρ – насыпная плотность до уплотнения.

Использовались методы первичной и вторичной статистической обработки данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным микроскопического исследования исходной субстанции АБЗ установлено, что частицы лекарственного вещества имеют неправильную, угловато-пластинчатую форму с острыми углами и неровной поверхностью, размеры составляют 10–30 мкм (рис. 3).

Микроскопическое исследование АГ до механической обработки показало, что основная масса его

Карра (C): $C = 100 \cdot (\rho_t - \rho) / \rho_t$,

where ρ_t is tapped density;

ρ is bulk density (baseline).

The methods of primary and secondary statistical data processing were used.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results of microscopic examination of the parent substance of ABZ, it was found that the particles of the pharmaceutical substance have irregular, angular-laminar shape with sharp angles and uneven surface, the dimensions are being 10–30 μm (Fig. 3).

Microscopic examination of AG before mechanical treatment showed that the bulk of its particles have a regular spherical structure with a smooth surface and the voids of various sizes inside. The AG particle size ranges from 10 to 100 μm . The AG microscopic examination, namely the presence of spherical particles and voids between them, allowed us to suggest the prospects of using AG as a carrier and matrix for ABZ.

The comparative microscopic analysis of solid dispersions of ABZ with AG, which were obtained by solid-phase mechanochemical treatment in a BM-1 mill in a mass ratio of 1:5, 1:10, 1:20 during 2, 8 and 24 hours, showed a significant change in the shape and size of the initial particles. For particles of solid dispersions, the shape of polyhedra is characteristic; many projections, irregularities and roughness on the particle surface are observed, there is with a complication of the shape, as well as microparticle aggregation (Fig. 4).

The particle size of solid dispersions ranged from 5 to 30 μm . At the same time, the significant increase in the number of particles with a smaller size occurs in solid dispersions of ABZ and AG with a mass ratio 1:20 and a milling time of 24 hours.

When studying the size of particles of ABZ and AG and their solid dispersions, it was found that in the parent substance of ABZ, the largest mass con-

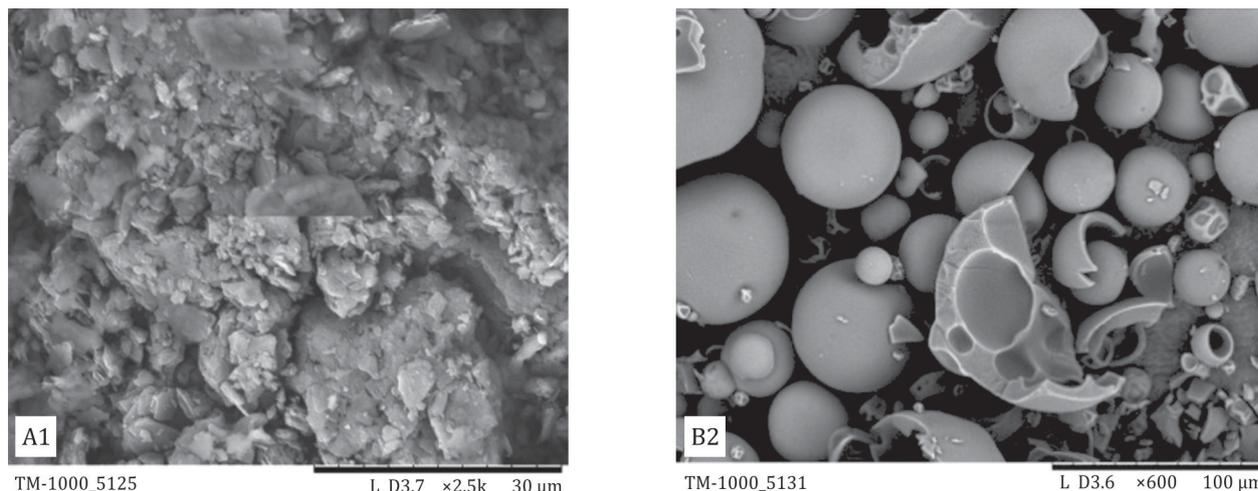


Рис. 3. Электронно-микроскопические фотографии исходной субстанции албендазола (A1) и арабиногалактана (B2). Увеличение (ув.) $\times 600$
Fig. 3. Electron microscopic images of the parent substance of albendazole (A1) and arabinogalactan (B2). Magnification (magn.) $\times 600$

частиц имеет правильную сферическую структуру с гладкой поверхностью и наличием внутри пустот различного размера. Размер частиц АГ составляет от 10 до 100 мкм. Результаты микроскопического исследования АГ, а именно наличие частиц сферической формы и пустот между ними, позволило предположить перспективы использования АГ в качестве носителя – матрицы для АБЗ.

Сравнительный микроскопический анализ твердых дисперсий АБЗ с АГ, которые получали путем твердофазной механохимической обработки в мельнице ВМ-1 в массовом соотношении 1:5, 1:10, 1:20 в течение 2, 8 и 24 ч соответственно, показал существенное изменение формы и размеров исходных частиц. Для частиц твердых дисперсий характерна форма многогранников, наблюдаются многочисленные выступы, неровности и шероховатости на поверхности частиц, происходит усложнение формы, а также явление агрегации микрочастиц (рис. 4).

Размер частиц твердых дисперсий составил от 5 до 30 мкм. При этом наблюдаемое значительное увеличение частиц с меньшим размером происходит в твердых дисперсиях с соотношением АБЗ и АГ 1:20 и временем механообработки 24 ч.

При изучении фракционного состава АБЗ и АГ и их твердых дисперсий установили, что в исходной субстанции АБЗ наибольшее массовое содержание частиц (66.65 %) составляла фракция с размером от 0.1 до 0.2 мм. В исходной суб-

станции (66.65%) была фракция с размером от 0.1 до 0.2 мм. В исходной субстанции АГ, в основном (62.39%) состояла из частиц с размером менее 0.1 мм.

As a result of milling, a change in the particle size occurs, and this process is influenced by both the ratio of the solid dispersion components and the time of mechanical treatment. When mechanically treating a mixture of ABZ and AG for 24 hours, the content of the fine fraction (less than 0.1 mm) on average increases to 50% of the total mass of the solid dispersion. In the mechanical treatment mode for 8 hours, a significant content of the fine fraction in relation to the total volume of the solid dispersion is also observed in the solid dispersion. In the sample of the dispersion of ABZ and AG in a ratio of 1:5 and mechanical treatment for 8 hours, an increase in the fraction of particle size less than 0.1 mm to 36% of the total mass was observed. The lowest content of the fine fraction was found for the solid dispersion of ABZ and AG (1:5) and the mechanical treatment time of 2 hours, that amounted to 7.52% of the total mass of the dispersion, which, of course, will certainly further result in the reduction of solid dispersion dusting and aggregation of microparticles with each other.

The mass content of an excipient influences the particle size of solid dispersions. The content of particles passing through a 0.1-mm-mesh-size sieve is: in the solid dispersion of ABZ + AG (1:10) and the mechanical treatment time of 2 hours – 29.73%, in the sample of ABZ + AG (1:20) and 2-hours mechanical treatment – 16.89% (Table 2).

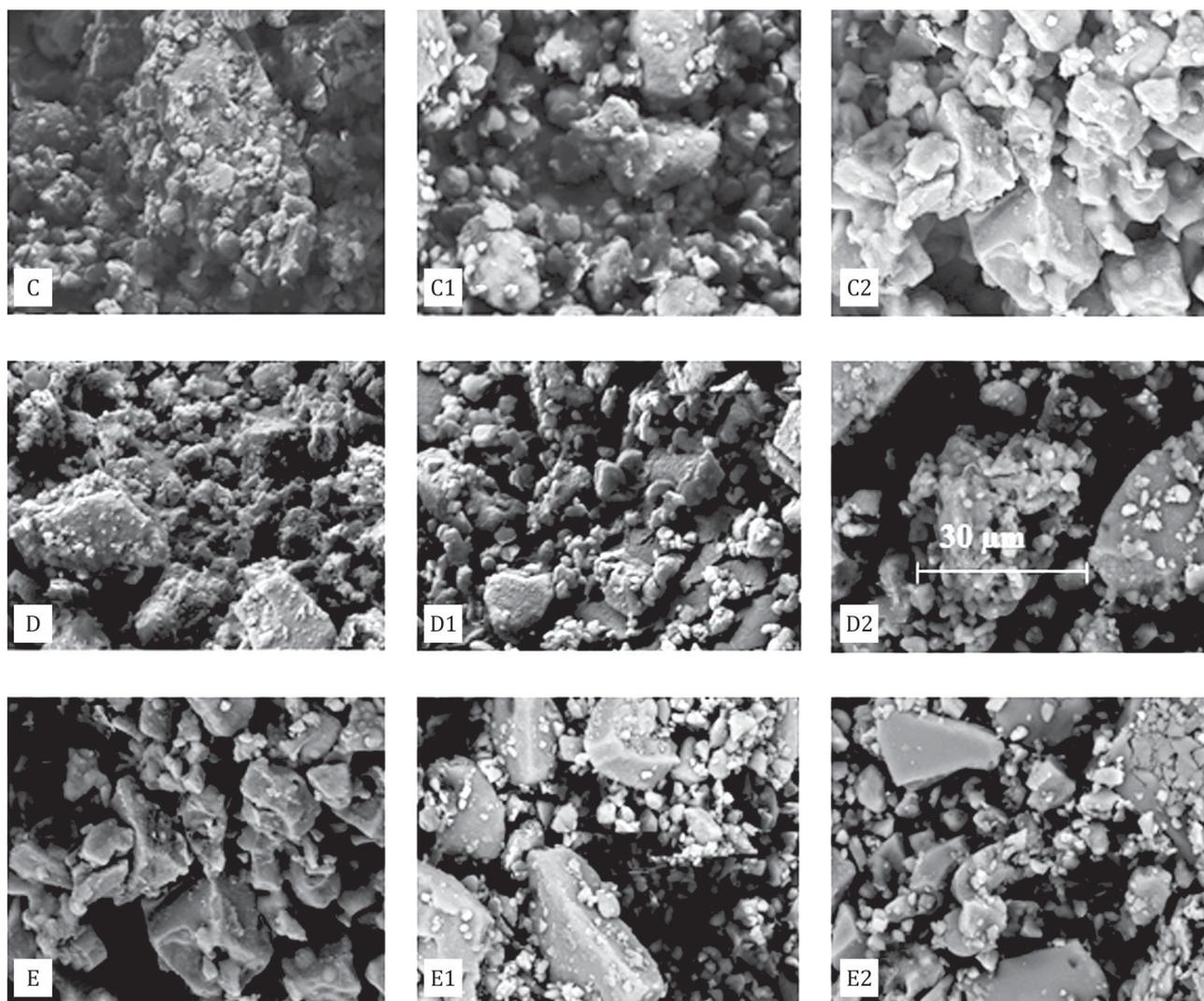


Рис. 4. Электронно-микроскопические фотографии твердых дисперсий албендазола (АБЗ) с арабиногалактаном (АГ) (С – АБЗ + АГ (1:5) 2 ч; С1 – АБЗ + АГ (1:5) 8 ч; С2 – АБЗ + АГ (1:5) 24 ч; D – АБЗ + АГ (1:10) 2 ч; D1 – АБЗ + АГ (1:10) 8 ч; D2 – АБЗ + АГ (1:10) 24 ч; E – АБЗ + АГ (1:20) 2 ч; E1 – АБЗ + АГ (1:20) 8 ч; E2 – АБЗ + АГ (1:20) 24 ч).
Ув. ×2500

Fig. 4. Electron microscopic images of albendazole (ABZ) solid dispersions with arabinogalactan (AG) (C – ABZ + AG (1:5) 2 hours; C1 – ABZ + AG (1:5) 8 hours; C2 – ABZ + AG (1:5) 24 hours; D – ABZ + AG (1:10) 2 hours; D1 – ABZ + AG (1:10) 8 hours; D2 – ABZ + AG (1:10) 24 hours; E – ABZ + AG (1:20) 2 hours; E1 – ABZ + AG (1:20) 8 hours; E2 – ABZ + AG (1:20) 24 hours). Magn. ×2500

станции АГ основную массу (62,39 %) составляли частицы с размером менее 0,1 мм.

В результате механического воздействия происходит изменение фракционного состава, причем на этот процесс влияют как соотношение компонентов твердой дисперсии, так и время механообработки. При механообработке смеси АБЗ и АГ в течение 24 ч содержание мелкодисперсной фракции (менее 0,1 мм) увеличивается в среднем до 50 % от общей массы твердой дисперсии. При режиме механообработки в течение 8 ч в твердой дисперсии также наблюдается значительное содержание мелкодисперсной фрак-

Due to the fact that the most monodisperse composition was detected for the solid dispersion obtained after 2 hours, then samples of solid dispersions with different ratios of ABZ and AG were compared, but obtained after 2 hours. The analysis results showed that in the solid dispersion with a mass ratio of ABZ to AG of 1:5, the bulk comprises particles with a size of 0.2–0.3 mm, whereas in samples with a ratio of 1:10 and 1:20, the higher content of the fine particle fraction with a size of less than 0.1 mm is observed.

When analyzing the composition of the fine particle fraction by the method of dynamic image anal-

Таблица 2. Результаты ситового анализа исходных субстанций албендазола и арабиногалактана и их твердых дисперсий**Table 2.** Results of the sieve analysis of the parent substances of albendazole and arabinogalactan and their solid dispersions

Наименование образца Sample	Граничные размеры частиц фракций, мм Boundary sizes of fraction particles, mm					
		-1,0...+0,5	-0.5...+0.315	-0.315...+0.2	-0.2...+0.1	-0.1...+0
Албендазол Albendazole	<i>m</i> , г/г	0.018	0.336	2.716	13.330	1.073
	<i>x</i> , %	0.09	1.68	13.58	66.65	5.365
Арабиногалактан Arabinogalactan	<i>m</i> , г/г	0.005	0.013	0.166	6.011	12.479
	<i>x</i> , %	0.025	0.065	0.83	30.06	62.39
Албендазол + арабиногалактан (1:5) 2 ч Albendazole + arabinogalactan (1:5) 2 hours	<i>m</i> , г/г	0.761	1.285	6.983	3.216	1.128
	<i>x</i> , %	5.07	8.57	46.55	21.44	7.52
Албендазол + арабиногалактан (1:5) 8 ч Albendazole + arabinogalactan (1:5) 8 hours	<i>m</i> , г/г	0.42	1.739	1.749	5.681	5.402
	<i>x</i> , %	2.8	11.59	11.6	37.87	36.01
Албендазол + арабиногалактан (1:5) 24 ч Albendazole + arabinogalactan (1:5) 24 hours	<i>m</i> , г/г	0.357	1.603	7.569	2.359	3.112
	<i>x</i> , %	2.38	10.69	50.46	15.75	20.75
Албендазол + арабиногалактан (1:10) 2 ч Albendazole + arabinogalactan (1:10) 2 hours	<i>m</i> , г/г	0.199	0.823	1.269	6.449	4.46
	<i>x</i> , %	1.33	5.49	8.46	42.99	29.73
Албендазол + арабиногалактан (1:10) 8 ч Albendazole + arabinogalactan (1:10) 8 hours	<i>m</i> , г/г	0.339	1.933	2.122	5.615	4.447
	<i>x</i> , %	2.26	12.87	14.15	37.43	29.65
Албендазол + арабиногалактан (1:10) 24 ч Albendazole + arabinogalactan (1:10) 24 hours	<i>m</i> , г/г	0.089	2.586	2.005	1.858	7.544
	<i>x</i> , %	0.59	17.24	13.37	12.39	50.29
Албендазол + арабиногалактан (1:20) 2 ч Albendazole + arabinogalactan (1:20) 2 hours	<i>m</i> , г/г	0.571	0.697	3.056	7.125	2.533
	<i>x</i> , %	3.81	4.65	20.37	47.5	16.89
Албендазол + арабиногалактан (1:20) 8 ч Albendazole + arabinogalactan (1:20) 8 hours	<i>m</i> , г/г	1.367	1.357	1.027	6.683	3.947
	<i>x</i> , %	9.11	9.05	6.85	44.55	26.31
Албендазол + арабиногалактан (1:20) 24 ч Albendazole + arabinogalactan (1:20) 24 hours	<i>m</i> , г/г	0.164	1.327	1.170	3.198	8.032
	<i>x</i> , %	1.09	8.85	7.8	21.32	53.55

Примечание. *m* – масса фракции; *x* – содержание фракции от общей массы навески.
Note. *m* – fraction mass; *x* – fraction content of the total sample weight.

ции по отношению к общему объему твердой дисперсии. В образце дисперсии АБЗ и АГ в соотношении 1:5 и при механообработке 8 ч наблюдалось увеличение фракции с размером частиц менее 0.1 мм до 36 % от общей массы. Наиболее низкое содержание мелкодисперсной фракции было установлено для твердой дисперсии АБЗ и АГ (1:5) и временем механообработки 2 ч и составляло 7.52 % от общей массы дисперсии, что, безусловно, скажется в дальнейшем на уменьшении пыления твердой дисперсии и агрегации микрочастиц друг с другом.

На фракционный состав твердых дисперсий оказывает влияние массовое содержание вспомогательного вещества. Содержание частиц, проходящих через сито, с размером ячейки 0.1 мм составляет: в твердой дисперсии АБЗ + АГ (1:10) и временем обработки 2 ч – 29.73 %, в образце АБЗ + АГ (1:20) 2 ч – 16.89 % (табл. 2).

В связи с тем, что наиболее монодисперсный состав был выявлен для твердой дисперсии,

ysis of bulk samples, it was found that in mechanical treatment for 8 and 24 hours, in solid dispersion, the highest frequency distribution of particles with a size of less than 20 μm is observed, compared with the sample that had 2 hour mechanical treatment (Fig. 2).

A comparison of the results of the fine particle fraction distribution dependence on the volume of samples of solid dispersions with mechanical treatment of 2 hour duration, but with different mass ratios, showed no significant differences in particle sizes.

Thus, the results of the sieve analysis of solid dispersions and dynamic image analysis of bulk samples made it possible to establish that a higher uniformity for the particle size distribution is provided in mechanical treatment for 2 hours, which will ensure the future dosing accuracy during the technological process.

In the simultaneous mechanochemical treatment of ABZ and AG, changes in their technological

полученной в течение 2 ч, далее было произведено сравнение образцов твердых дисперсий, содержащих разное соотношение АБЗ и АГ, но полученных в течение 2 ч. Результаты анализа показали, что в твердой дисперсии с массовым соотношением АБЗ к АГ 1:5 основную массу составляют частицы с размером от 0.2–0.3 мм, тогда как в образцах с соотношением 1:10 и 1:20 наблюдается более высокое содержание мелкодисперсной фракции частиц с размером менее 0.1 мм.

При анализе состава мелкодисперсной фракции методом динамического анализа изображений сыпучих образцов установили, что при режиме 8 и 24 ч механообработки в твердой дисперсии отмечается наиболее высокое частотное распределение частиц размером менее 20 мкм, по сравнению с образцом в режиме 2 ч механического воздействия (см. рис. 2).

Сравнение результатов зависимости частотного распределения мелкодисперсной фракции в отношении к объему образцов твердых дисперсий с режимом механообработки 2 ч, но с разными массовыми соотношениями показало, что статистически значимых различий размеров частиц не наблюдается.

Таким образом, результаты методов ситового анализа твердых дисперсий и динамического анализа изображений сыпучих образцов позволили установить, что при режиме 2 ч механохимического воздействия обеспечивается более высокая степень однородности в отношении фракционного состава, что обеспечит в дальнейшем в ходе технологического процесса точность дозирования.

В процессе совместной механохимической обработки АБЗ и АГ происходят также изменения их технологических свойств. Прессуемость (способность материала прессоваться) исходной субстанции АБЗ, оцениваемая по индексам Карра и Хауснера, характеризуется как «плохая» (индексы составляют 27.45 % и 1.38 соответственно), что исключает возможность субстанции АБЗ подвергаться прямому прессованию. В то же время исходная прессуемость субстанции АГ оценена как «очень хорошая» (индексы Карра и Хауснера составляют 7.89 % и 1.08 соответственно). После механического воздействия на АБЗ с АГ наблюдалось улучшение прессуемости твердых дисперсий. Индекс Хауснера твердых дисперсий составлял от 1.12–1.34, индекс Карра – 16–25 %, что характеризует прессуемость твердых дисперсий как «среднюю» и «удовлетворительную» и позволяет рассматривать таблетки

properties also occur. The compressibility (ability of a substance to be pressed) of the parent substance of ABZ, estimated by the Carr's index and Hausner's ratio, is low (27.45% and 1.38, respectively), which excludes the possibility of the substance of ABZ to be directly pressed. At the same time, the initial compressibility of the AG substance was assessed as very high (the Carr's index and Hausner's ratio are 7.89% and 1.08, respectively). After mechanical treatment of ABZ with AG, an improvement in the compressibility of solid dispersions was observed. The Hausner's ratio for solid dispersions ranged from 1.12–1.34, the Carr's index – 16–25%, which characterizes the compressibility of solid dispersions as medium and acceptable, and allows us to consider tablets as a possible dosage form for further development.

The lowest Carr's index of 12.2% and the Hausner's ratio of 1.14 were found in the solid dispersion of ABZ and AG in a mass ratio of 1:10 with a mechanical treatment time of 24 hours, which allows us to assess the compressibility of this solid dispersion as high. The highest compressibility coefficient is observed in solid dispersions obtained in mechanical treatment for 2 hours. For solid dispersions of ABZ and AG (1:5), 2-hours mechanical treatment, the compressibility coefficient is 24, for the sample of solid dispersion of ABZ with AG (1:20), 2-hours mechanical treatment – 25 (Table 3).

According to the results of the flowability assessment, it was established that the parent substances of ABZ and AG do not possess flowability. After mechanical treatment and changes in the shape and size of particles, it would be possible to assume an improvement in the parameter. But the complication of the particle shape during the alignment of the particle size did not lead to an increase in the flowability of solid dispersions, regardless of the ratio of ABZ and AG in the dispersion and the mechanical treatment time.

Thus, the study made it possible to characterize the solid dispersions of ABZ with AG in the term of the suitability of obtaining an oral dosage form (tablets, capsules), as well as to identify the properties of the dispersion that require correction by preliminary granulation or the addition of excipients.

CONCLUSION

The study allows us to draw the following conclusions:

1. Solid dispersions of ABZ with AG as a carrier obtained by solid-phase mechanochemical treatment are characterized by changes in physical properties. For solid dispersions of ABZ with AG, in com-

Таблица 3. Технологические свойства албендазола, арабиногалактана и их твердых дисперсий
Table 3. Technological properties of albendazole, arabinogalactan and their solid dispersions

Вещество/твердая дисперсия Substance/solid dispersion	Режим механо-обработки Mechanical treatment	Насыпная плотность, г/мл Density, g/ml		Коэффициент прессыруемости Compressibility coefficient	Индекс Хауснера Hausner's ratio	Индекс Карра Carr's index
		до уплотнения bulk density	после уплотнения tapped density			
Албендазол Albendazole	Без обработки No treatment	0.37	0.51	28	1.38	27.45
Арабиногалактан Arabinogalactan	Без обработки No treatment	0.35	0.46	7.69	1.08	7.89
Албендазол + арабиногалактан (1:5) Albendazole + arabinogalactan (1:5)	2 ч / hours	0.53	0.69	24	1.30	23.20
	8 ч / hours	0.69	0.80	13.79	1.16	13.75
	24 ч / hours	0.59	0.74	20.59	1.25	20.27
Албендазол + арабиногалактан (1:10) Albendazole + arabinogalactan (1:10)	2 ч / hours	0.56	0.71	22.20	1.27	21.13
	8 ч / hours	0.71	0.54	24.32	1.31	23.94
	24 ч / hours	0.72	0.82	12	1.14	12.20
Албендазол + арабиногалактан (1:20) Albendazole + arabinogalactan (1:20)	2 ч / hours	0.53	0.70	25	1.32	24.30
	8 ч / hours	0.58	0.70	16.67	1.20	17.14
	24 ч / hours	0.58	0.71	19.20	1.22	18.31

как возможную лекарственную форму для дальнейшей разработки.

Наиболее низкий индекс Карра 12.2 % и индекс Хауснера 1.14 установлен у твердой дисперсии АБЗ и АГ в массовом соотношении 1:10 с временем механообработки 24 ч, что позволяет оценить прессыруемость данной твердой дисперсии как «хорошую». Самый высокий коэффициент прессыруемости отмечается у твердых дисперсий, полученных через 2 ч механообработки. Для твердых дисперсий АБЗ и АГ (1:5) 2 ч коэффициент прессыруемости равен 24, для образца твердой дисперсии АБЗ с АГ (1:20) 2 ч – 25 (табл. 3).

По результатам проведенных исследований сыпучести установили, что исходные субстанции АБЗ и АГ сыпучестью не обладают. В результате механической обработки и изменения формы и размеров частиц возможно было бы предположить улучшение показателя. Но усложнение формы частиц при выравнивании фракционного состава не привело к повышению сыпучести массы твердых дисперсий вне зависимости от соотношения АБЗ и АГ в дисперсии и времени механического воздействия.

Таким образом, проведенные исследования позволили охарактеризовать твердые дисперсии АБЗ с АГ с точки зрения пригодности получения пероральной лекарственной формы (таблетки, капсулы), а также выявить свойства дисперсии, требующие корректировки путем предваритель-

parison with the substance of ABZ, a change in the shape and size of particles has been revealed.

2. For solid dispersions of ABZ and AG, a change in the particle size distribution composition has been established. The dependence of the particle size distribution on the mechanical treatment time is revealed. The most monodisperse composition of solid dispersions is observed during mechanical treatment for 2 hours.

3. Solid dispersions of ABZ are characterized by a 2-fold improvement in the compressibility compared to the parent substance of ABZ.

4. The mechanochemical treatment of ABZ does not affect its flowability.

5. The appropriate mass ratio of components for obtaining a solid dispersion of ABZ with AG is 1:5, and the mechanical treatment time being 2 hours.

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

ного гранулирования или введения вспомогательных веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Твердые дисперсии АБЗ с использованием АГ в качестве носителя, полученные методом

твердофазной механохимической обработки, характеризуются изменением физических свойств. Для твердых дисперсий АБЗ с АГ в сравнении с субстанцией АБЗ установлено изменение формы и размера частиц.

2. Для твердых дисперсий АБЗ и АГ установлено изменение фракционного состава. Выявлена зависимость фракционного состава от времени механического воздействия. Наиболее монодисперсный состав твердых дисперсий наблюдается при механообработке в течение 2 ч.

3. Твердые дисперсии АБЗ характеризуются улучшением пресуемости в 2 раза по сравнению с исходной субстанцией АБЗ.

4. Механохимическое воздействие на АБЗ не влияет на его сыпучесть.

5. Оптимальным массовым соотношением компонентов для получения твердой дисперсии АБЗ с АГ является 1:5, а время механообработки – 2 ч.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н. Проблемы лечения описторхозной инвазии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;26(3):53-56.
3. Мусаев Г.Х., Фатьянова А.С., Левкин В.В. Принципы и современные тенденции лечения эхинококкоза печени // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;12:90-94. DOI: 10.17116/hirurgia20171290-94.
4. Чистяченко Ю.С., Хвостов М.В., Белоусов А.И. и др. Физико-химические свойства и противоописторхозное действие механохимически синтезированных супрамолекулярных комплексов албендазола и полисахарида арабиногалактана из лиственниц *Larix sibirica* и *Larix gmelinii* // Доклады академии наук. 2014;456(6):741-743. DOI: 10.7868/So869565214180273.
5. Марченко В.А., Куринов Д.А., Василенко Ю.А. и др. Эффективность противопаразитарных гранул на основе механохимического комплекса албендазола и полисахарида арабиногалактана из древесины лиственниц сибирской и Гмелина при гельминтозах маралов в Республике Алтай // Актуальные проблемы сельского хозяйства горных территорий: материалы VII Международ. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию Горно-Алтайского государственного университета (Горно-Алтайск, 6–8 июня 2019 г.). Горно-Алтайск: Горно-Алтайский государственный университет, 2019. С. 293–298.
6. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г. и др. Механохимическое получение и фармакологическая активность водорастворимых межмолекулярных комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ // Известия Академии наук. Серия химическая. 2008;6:1274-1283.
7. 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.

REFERENCES

1. Khalikov S.S., Khalikov M.S., Meteleva E.S. et al. Mechanochemical modification of the properties of antihelminthic preparations. *Chemistry for Sustainable Development*. 2011;19(6):699-703. (In Russ.)
2. Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Problems of treatment of opisthorchiasis. *RMJ. Medical Review*. 2018;26(3):53-56. (In Russ.)
3. Musaev G.Kh., Fatyanova A.S., Levkin V.V. Principles and modern trends in liver echinococcosis treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;12:90-94. DOI: 10.17116/hirurgia20171290-94. (In Russ.)
4. Chistyachenko Y.S., Khvostov M.V., Belousov A.I. et al. Physicochemical properties and anti-opisthorchosis effect of mechanochemically synthesized supramolecular complexes of Albendazole with the polysaccharide Arabinogalactan from *Larix sibirica* and *Larix gmelinii*. *Doklady Akademii Nauk*. 2014;456(6):741-743. DOI: 10.7868/So869565214180273. (In Russ.)
5. Marchenko V.A., Kurinov D.A., Vasilenko Yu.A. et al. (2019). The effectiveness of antiparasitic granules based on the mechanochemically synthesized complex of albendazole and the polysaccharide arabinogalactan from *Larix sibirica* and *Larix gmelinii* in helminthiasis of maral (*Cervus elaphus sibiricus*) in the Altai Republic. In *Actual Problems of Agriculture of Mountain Territories: proceeding of the VII International Scientific and Practical Conference, dedicated to 70th anniversary of Gorno-Altai State University (Gorno-Altai, June 6–8, 2019)*. Gorno-Altaysk: Gorno-Altai State University. P. 293–298. (In Russ.)
6. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G. et al. Mechanochemical preparation and pharmacological activities of water-soluble intermolecular complexes of arabinogalactan with medicinal agents. *Russian Chemical Bulletin*. 2008;57(6):1299-1307.
7. 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.)

8. Chistyachenko Y.S., Meteleva E.S., Pakharukova M.Y. et al. A physicochemical and pharmacological study of the newly synthesized complex of albendazole and polysaccharide arabinogalactan from larch wood // *Cur. Drug Deliv.* 2015;12(5):477-490. DOI: 10.2174/1567201812666150518094739.
 9. Патент РФ № 2546535. Противопаразитарное средство на основе альбендазола и способ его использования для лечения кишечных гельминтозов млекопитающих / С.С. Халиков, А.В. Душкин, Ю.С. Чистяченко и др. Оpubл. 10.04.2015.
 10. Патент РФ № 2545797. Композиция на основе альбендазола с противоописторхозной фармакологической активностью / А.В. Душкин, Е.С. Метелева, Н.З. Ляхов и др. Оpubл. 10.04.2015.
 11. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования (Обзор) // *Химия растительного сырья.* 2003;1:27-37.
 12. Robinson R.R., Feirtag J., Slavin J.L. Effects of dietary arabinogalactan on gastrointestinal and blood parameters in healthy human subjects // *J. Am. Coll. Nutr.* 2001;20(4):279-285. DOI: 10.1080/07315724.2001.10719048.
 13. Groman E.V., Enriquez P.M., Jung C., Josephson L. Arabinogalactan for hepatic drug delivery // *Bioconjug. Chem.* 1994;5(6):547-556. DOI: 10.1021/bc00030a010.
 14. Государственная фармакопея РФ. XIV изд. URL: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 27.06.2023).
 15. Касымов И.Д., Басевич А.В. Изучение технологических свойств вспомогательных веществ при разработке состава орально диспергируемых таблеток // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(4):46-53. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-46-53.
8. Chistyachenko Y.S., Meteleva E.S., Pakharukova M.Y. et al. A physicochemical and pharmacological study of the newly synthesized complex of albendazole and polysaccharide arabinogalactan from larch wood. *Cur. Drug Deliv.* 2015;12(5):477-490. DOI: 10.2174/1567201812666150518094739.
 9. Khalikov S.S., Dushkin A.V., Chistyachenko Yu.S. et al. RF Patent No. 2546535. Antiparasitic agent based on albendazole and method of its use for treatment of helminthiases of mammals. Published: 10.04.2015. (In Russ.)
 10. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Lyakhov N.Z., et al. RF Patent No. 2545797. Albendazole-based composition with pharmacological activity against *Opisthorchis* spp. infection. Published: 10.04.2015. (In Russ.)
 11. Medvedeva E.N., Babkin V.A., Ostroukhova L.A. Arabinogalactan from larch – properties and prospects of use (Review). *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja.* 2003;1:27-37. (In Russ.)
 12. Robinson R.R., Feirtag J., Slavin J.L. Effects of dietary arabinogalactan on gastrointestinal and blood parameters in healthy human subjects. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001;20(4):279-285. DOI: 10.1080/07315724.2001.10719048.
 13. Groman E.V., Enriquez P.M., Jung C., Josephson L. Arabinogalactan for hepatic drug delivery. *Bioconjug. Chem.* 1994;5(6):547-556. DOI: 10.1021/bc00030a010.
 14. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. URL: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> (accessed 27.06.2023).
 15. Kasymov I.D., Basevich A.V. Study of the technological properties of excipients in the development of the composition of orally dispersible tablets. *Drug Development & Registration.* 2021;10(4):46-53. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-46-53. (In Russ.)

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.

ABOUT THE AUTHORS

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

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

Elizaveta S. Meteleva – Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, Group of Mechanochemistry of Biologically Active Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6255-5381.

Veronika I. Evseenko – Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, Group of Mechanochemistry of Biologically Active Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0686-3099.

Alexander V. Dushkin – Dr. Sci. (Chem.), Chief Researcher, Head, Group of Mechanochemistry of

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.

Biologically Active Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0269-4651.

Maxim V. Zelikman – Junior Researcher, Group of Mechanochemistry of Biologically Active Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8706-5840.

