

УДК 615.45:616-002.5

**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ:  
АССОРТИМЕНТ, ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА,  
ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ**

*<sup>1</sup>М.Е. Ким, <sup>1</sup>К.Б. Мурзагулова, <sup>2</sup>Э.Ф. Степанова*

*<sup>1</sup>ФК «Ромат», г. Павлодар, Республика Казахстан*

*<sup>2</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России», г. Пятигорск, Россия*

**ANTITUBERCULOSIS DRUG DOSAGE FORMS:  
RANGE, KEY BENEFITS AND PROSPECTS  
OF TECHNOLOGICAL IMPROVEMENT**

*<sup>1</sup>M.E. Kim, <sup>1</sup>K.B. Murzagulova, <sup>2</sup>E.F. Stepanova*

*<sup>1</sup>Ph C “Romat”, Republic of Kazakhstan, Pavlodar city*

*<sup>2</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk  
E-mail: company@romat.kz*

Вопросы повышения эффективности противотуберкулезной терапии остаются одними из актуальных. Интерес к исследованию обусловлен высоким уровнем заболеваемости туберкулезом в Казахстане и Российской Федерации в настоящее время, в том числе с приобретенной лекарственной устойчивостью. Одной из причин, способствующих развитию приобретенной лекарственной устойчивости, является нарушение режима или прерывание пациентами лечения в связи с высокой токсичностью противотуберкулезных препаратов.

**Целью** исследования являлся обзор лекарственных форм, используемых в настоящее время противотуберкулезных лекарственных препаратов и путей их совершенствования.

**Методы.** Исследование проведено на основании анализа научной базы (eLIBRARY, PubMed, Cyberleninca), патентной (kzpatents), справочной (Клифар, Регистр лекарственных средств) и технической литературы.

Interest to research in the development of new formulations of antituberculosis drugs due to the high incidence of tuberculosis in the Republic of Kazakhstan and the Russian Federation nowadays, including with acquired drug resistance. The reason for the development of acquired drug resistance is to interrupt the treatment of patients is the high toxicity of antituberculosis drugs. The improving the efficiency of antituberculosis therapy remains one of the most pressing.

**The aim** this study was to review the dosage forms of antituberculosis drugs currently used and the ways to improve them.

**Methods.** The study was conducted on the basis of scientific analysis (eLibrary database, PubMed, Cyberleninca), patent (kzpatents), reference (Klifar, Drugs register) and technical literature.

**Результаты.** Выявлено, что противотуберкулезные препараты выпускаются в форме таблеток, капсул, гранул для перорального применения и инъекционных растворов. Отмечены основные преимущества и недостатки используемых пероральных лекарственных форм: таблеток, в том числе покрытых оболочкой, диспергируемых таблеток, комбинированных таблеток, капсул, гранул, сиропов, суспензий. Прослежена необходимость разработки и внедрения в практику детских лекарственных форм противотуберкулезных препаратов. Имеются данные, касающиеся современных исследований в области использования ингаляционных лекарственных форм для лечения туберкулеза. Отмечена перспектива совершенствования эффективности направленного ингаляционного воздействия различных противотуберкулезных иммобилизованных лекарственных препаратов в составе липосом, неосом, нанокапсул, мицелл, микро- и наночастиц. Описана перспектива использования ректальных лекарственных форм. Отмечены достоинства и недостатки инъекционного способа введения препаратов в противотуберкулезной терапии. Отмечен рост интереса к молекулярному инкапсулированию лекарственных препаратов с циклодекстринами в связи с возможностью увеличения биодоступности, снижением вредного воздействия на желудочно-кишечный тракт, возможностью пролонгации, исключения взаимодействия несовместимых компонентов в комбинированных препаратах, защитой нестабильных веществ.

**Заключение:** анализ показал возможность совершенствования противотуберкулезных лекарственных средств за счет создания более комфортных для приема в различных условиях лекарственных форм, использования иммобилизованных противотуберкулезных препаратов, что позволяет добиться снижения токсичности, повышения биодоступности и пролонгированного действия.

**Results.** It was revealed that the antituberculosis drugs are available in the form of tablets, capsules, granules for oral use and injection solutions. The advantages and disadvantages of oral dosage forms of antituberculosis drugs: tablets, capsules, granules, syrups, suspensions are described. The importance of the development and implementation in practice of pediatric formulations of antituberculosis drugs is mentioned. The state of current research inhaled formulations for the treatment of tuberculosis is described. The prospects of directional inhalation exposure by immobilization of antituberculosis drugs in liposomes, niosomes, nanocapsules, micelles, micro- and nanoparticles are mentioned. The prospect of the rectal formulations use is described. The increase in interest in the molecular encapsulation of medicinal substances with cyclodextrins in connection with the possibility of increasing the bioavailability of active ingredients, reduce the harmful effects on the gastrointestinal tract, extension, elimination of interaction of incompatible components in combination preparations, the protection of unstable substances is marked.

**Conclusion:** the analysis showed the possibility of improving the antituberculosis drugs by creating more comfortable for the reception in the different conditions of dosage forms, as well as the use of antituberculosis drugs immobilization for reducing toxicity, increasing bioavailability and sustained action.

**Ключевые слова:** противотуберкулезные лекарственные препараты, лекарственные формы

**Введение.** В 90-е годы снова началась эпидемия туберкулеза и в настоящее время туберкулез представляет угрозу населению планеты не меньше, чем другие инфекционные заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения жертвами этой болезни в мире ежегодно становятся порядка 1,7 миллионов и ежедневно умирают около 5 тысяч человек.

Туберкулез – это излечимое заболевание. Но, по данным ВОЗ, в некоторых районах мира у каждого четвертого человека с туберкулезом развивается такая форма заболевания, которая не поддается стандартному продолжительному лечению противотуберкулезными препаратами первой линии, т.е. лекарственно-устойчивая форма. В настоящее время в Казахстане и Российской Федерации также наблюдается высокий уровень заболеваемости туберкулезом с приобретенной лекарственной устойчивостью. Одной из причин, способствующих развитию приобретенной лекарственной устойчивости, является нарушение режима или прерывание пациентами лечения, в связи с высокой токсичностью противотуберкулезных препаратов. Поэтому вопросы повышения эффективности противотуберкулезной терапии остаются одними из актуальных [1-3].

**Целью** исследования являлся обзор лекарственных форм, используемых в настоящее время противотуберкулезных лекарственных препаратов и перспективы их совершенствования.

**Методы.** Исследование проведено на основании анализа научной базы (Elibrary, PubMed, Cyberleninca), патентной (kzpatents), справочной (Клифар, Регистр лекарственных средств) и технической литературы.

**Keywords:** antituberculosis drugs, dosage forms

In the 1990-s the tuberculosis (TB) epidemic resumed and now tuberculosis is a threat to the planet's population not less than any other infectious disease. According to the World Health Organization, there are about 1.7 million victims of this disease in the world every year, and about 5 thousand people die every day.

Tuberculosis is a curable disease. Also, according to the WHO, in some parts of the world one in four people with tuberculosis develops form of the disease that does not respond to the standard long-term treatment with the first line antituberculosis (anti-TB) drugs. Currently, there is a high incidence of acquired drug resistant tuberculosis in Kazakhstan and in the Russian Federation as well. One of the reasons that contribute to the development of acquired drug resistance is an abnormality or interruption of the treatment by patients, due to the high toxicity of anti-TB drugs. Therefore, improvement of the TB treatment efficiency remains one of the most urgent issues [1-3].

**The aim** this study was to review the dosage forms of antituberculosis drugs currently used and the ways to improve them.

**Methods.** The study was conducted on the basis of scientific analysis (eLibrary database, PubMed, Cyberleninca), patent (kzpatents), reference (Klifar, Drugs register) and technical literature.

**Results.** The need to use several drugs at

**Результаты.** Спецификой лечения туберкулеза является необходимость использования нескольких лекарственных препаратов одновременно, наличие спектра побочных эффектов у большинства противотуберкулезных препаратов и длительность курса лечения. Поэтому эффективность и комфортность приема во многом определяется лекарственной формой противотуберкулезных средств [4].

Как показал анализ противотуберкулезных препаратов по данным Регистра лекарственных препаратов и Государственного реестра ЛС РФ (электронная версия), на настоящий момент они представлены следующими лекарственными формами (табл. 1) [5, 6].

the same time, the availability of the spectrum of side effects of most anti-TB drugs and the duration of treatment are the specificity of treatment of tuberculosis. Therefore, the efficiency and convenience of drug administration is largely determined by a dosage form of anti-TB drugs [4].

The analysis of anti-TB drugs revealed in accordance with data of the Drug Register and the State Drug Register of the Russian Federation (electronic version), now they are represented in the following dosage forms (Table 1) [5, 6].

**Таблица 1 – Противотуберкулезные лекарственные препараты**  
**Table 1 – Antituberculous drugs dosage forms**

<i>Таблетки / Tablets</i>	
<i>Монокомпонентные / Monocomponent</i> (изониазид, этамбутол, пиразинамид, протионамид) / (isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, protionamid)	<i>Комбинированные / Combined</i> (протубэтам, протубпира, фтизоактив, фтизопирам В6) / (Protubetam, protubpira, phtizoaktiv, phtizopyramum B6)
<i>в т.ч. таблетки, покрытые оболочкой / including film-coated tablets</i>	
<i>Монокомпонентные / Monocomponent</i> (пиразинамид, протионамид, ПАСК, офлоксацин) / (pyrazinamide, protionamid, paraaminosalicylic acid, ofloxacin)	<i>Комбинированные / Combined</i> (изопаск, изозид комп, изокомб, комбитуб, ласлонвита, ломекомб, протиокомб, протубутин, протубвита, протуб-леме, протуб-2, протуб-3, протуб-4, протуб-5) / (isopask, isosid comp, isocomb, combitub, laslonvita, lomecomb, protiocomb, protubutin, protubvita, protub-lome, protub-2, protub-3, protub-4, protub-5)
<i>Капсулы / Capsules</i>	
<i>Монокомпонентные / Monocomponent</i> (рифампицин) / (rifampicin)	<i>Комбинированные / Combined</i> (теризидон плюс, теризидон+пиридоксин-Мак) / (terizidone+, terizidone+pyridoxine-Mak)
<i>Гранулы (гранулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой) / Granules (enteric-coated pellets)</i>	
<i>Монокомпонентные / Monocomponent</i> МАК-ПАС / MAC-PAS	<i>Комбинированные / Combined</i> МАК-ПАС плюс / MAC-PAS PLUS

<i>Инъекционные растворы / Injection solutions</i>		
Растворы в ампулах (для инъекции, для внутримышечного/ внутривенного введения) / <i>Ampouled solutions (for injection, for intramuscular/ intravenous administration/ for injections)</i> (изониазид 10%, канамицина сульфат 5%) / (isoniazid 10%, kanamycin sulphate 5%)	<i>Растворы во флаконах / Solutions in bottles</i> (пасконат, офлоксацин, левофлоксацин, капреомицин, пасконат) / (pasconat, ofloxacin, levofloxacin, capreomycin, pasconat)	<i>Лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций/инфузий / Lyophilisate / powder for preparing a solution for injections / infusions</i> (рифампицин, стрептомицин, канамицин, хиксозид) / (rifampicin, streptomycin, kanamycin, hixozide)
Растворы в ампулах для ингаляций / <i>Ampouled solutions for inhalations</i> изониазид 10% / isoniazid 10%		

Как видно из таблицы 1, противотуберкулезные препараты выпускаются в форме таблеток, капсул, гранул для перорального применения и инъекционных растворов.

Пероральный способ, как правило, наиболее удобный и, обычно, самый безопасный и наименее дорогой. Тем не менее, его недостатками перорального способа могут считаться задержка начала действия и проявление эффекта первичного прохождения через печень. В ряде случаев отмечается замедленное всасывание, обусловленное физико-химическими свойствами препаратов и влиянием содержимого желудочно-кишечного тракта, а также рядом других факторов. В частности, антациды, особенно алюминий содержащие, уменьшают всасывание изониазида и этамбутола. При приеме этионамида в терапевтических дозах отмечаются значительные колебания его концентрации в крови, что обусловлено различным состоянием секреторной и моторной функции кишечника, степенью его наполнения пищевыми массами и т.д. Сопутствующий прием жирной пищи увеличивает степень абсорбции ПАСК [6, 7].

Ассортимент противотуберкулезных препаратов на региональных фармрынках, по данным маркетинговых исследований, включает преимущественно твердые лекарственные формы (таблетки, капсулы) – до 75%. Таблетированные лекарственные формы являются более предпочтительными (по

As seen from the table 1, anti-TB drugs are produced in the form of tablets, capsules, granules for oral use and injection solutions.

The oral way is usually the most convenient, and usually the safest and least expensive. Nevertheless, disadvantages of oral way are delayed onset of action and development of first pass effect via the liver. Furthermore, delayed absorption in some cases is noted due to the physicochemical properties of drugs, and the influence of the contents of the gastrointestinal tract as well as other factors. In particular, antacids, particularly containing aluminum, reduce the absorption of isoniazid and ethambutol. When receiving therapeutic doses of ethionamide, significant variations are marked in the blood concentration, which are caused by a different condition of secretory and motor function of the intestine, its degree of filling of edible mass, etc. Concomitant intake of fatty foods increases the degree of absorption of p-aminosalicylic acid [6, 7].

The range of anti-TB drugs in the regional pharmaceutical markets, according to market researches, includes mainly solid dosage forms (tablets, capsules) up to 75%.

данным литературы они составляют 96,2% предпочтений респондентов) в связи с длительностью приёма данной группы лекарственных средств [8, 9].

Среди таблетированных форм следует выделить таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Основные цели покрытия оболочкой – маскировка специфического вкуса некоторых препаратов, а также снижение частоты побочных эффектов. Использование, например, таблеток этионамида без покрытия практически в 90% случаях приводит к диспепсическим явлениям. В тоже время прием таблеток этионамида, покрытых оболочкой, по данным литературы, позволяет снизить частоту диспепсических расстройств и обеспечить длительно сохраняющийся уровень препарата в крови [4, 10].

Недостатком таблеток, покрытых пленочной оболочкой (протионамид), не имеющих, как правило, линии разлома, является невозможность ровно разделить таблетки на части, что бывает необходимо при их использовании в педиатрической практике, и что, в конечном итоге может привести к неточности дозирования [4].

Также невозможность обеспечения точности дозирования при использовании препаратов для взрослых в педиатрической практике отмечается и для такой лекарственной формы противотуберкулезных средств как капсулы (например, циклосерин, выпускаемый только в дозировке для взрослых) [4].

Сложности с точностью дозирования отмечаются и для противотуберкулезных средств в гранулах. В тоже время у этой формы имеются преимущества, среди которых следует выделить возможность достижения пролонгированного эффекта [4, 11].

Повышению эффективности лечения способствует использование комбинированных таблетированных противотуберкулезных препаратов, особенно на амбулаторном этапе лечения – пациент

Tablet dosage forms are preferable (according to the literature, they are 96.2% of the respondents preferences) in connection with the duration of administration of this group of drugs [8, 9].

Among tablet forms it is necessary to allocate film-coated tablets. The main purpose of coating is the masking of the specific taste of certain drugs, and reduction of the incidence of side effects. For example, the use of ethionamide tablets without coating results in dyspepsia in almost 90% of cases. At the same time the intake of ethionamide coated tablets, according to the literature, helps to reduce the frequency of dyspeptic disorders and provides long-lasting blood levels of the drug [4, 10].

A disadvantage of film-coated tablets (protionamid), which are usually without a score line, is the inability to evenly divide a tablet into parts, when it is necessary to use them in pediatric practice, and that can ultimately lead to dosing inaccuracies [4].

Also, the inability to ensure dosing accuracy when using drugs for adults and pediatric patients is observed for such a dosage form of anti-TB drugs as capsules (eg. cycloserine, only dosage for adults are manufactured abroad) [4].

Difficulties with dosing accuracy are marked for anti-TB drugs in pellets. At the same time this form has advantages, among which we should highlight the possibility of a prolonged effect achieving [4, 11].

The use of combined tablet anti-TB drugs, especially in the outpatient stage of treatment promotes the improvement of efficiency of treatment: a patient takes a smaller amount of finished dosage forms, includ-

принимает меньшее количество готовых лекарственных форм, в том числе за счет синергии действующих веществ и получает препараты в рациональной комбинации. Всемирный союз по борьбе с туберкулезом и заболеваниями органов дыхания в своих рекомендациях по химиотерапии считает целесообразным использование комбинаций препаратов в фиксированных дозах, поскольку такой подход исключает монотерапию и неточность дозирования. Комбинированные противотуберкулезные препараты удобны для больных, а также медицинского персонала и считаются надежным способом проведения контролируемой терапии. А возможность предотвращения лекарственной устойчивости при применении терапии комбинированными препаратами отмечается как их главное преимущество [7, 12, 13].

В виде комбинированных таблеток выпускаются собственно противотуберкулезные препараты, а также комбинации содержащих изониазид лекарственных средств с витамином В<sub>6</sub> (пиридоксином). Продолжительный приём большого количества противотуберкулезных препаратов часто приводит к отказу пациентов от лечения или нарушению режимов приема из-за сопутствующих нежелательных токсических реакций (в частности, изониазида), что является одной из причин развития множественной лекарственной устойчивости. Комбинации изониазида с витамином В<sub>6</sub> используют для снижения его токсичности [6].

К недостаткам комбинированных препаратов относят жестко фиксированные дозы, не позволяющие при необходимости менять концентрацию, несинхронность наступления эффекта, невозможность разнонаправленного сочетания с пищей. Кроме того, следует отметить определенные трудности при разработке технологии: обеспечение биодоступности всех компонентов композиции, обеспечение сочетания всех компонентов в

ing due to the synergy of active ingredients, and gets drugs in a rational combination. International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases in its recommendations on chemotherapy deems it expedient to use combinations of drugs in fixed doses, because this approach eliminates the monotherapy and dosing inaccuracies. The combined anti-TB drugs are convenient for patients and medical staff and they are considered a reliable method of controlled therapy. And the opportunity to prevent drug resistance when used combined therapy drugs is noted as their greatest advantage [7, 12, 13].

In fact anti-TB drugs, as well as combinations, containing isoniazid with vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxine) are produced in the form of combined tablets. Long intake of a large number of anti-TB drugs often leads to a refusal of patients from treatment or violations of intake conditions due to concomitant adverse toxic reactions (eg, isoniazid), which are one of the causes of multidrug resistance. Isoniazid combinations with vitamin B<sub>6</sub> are used to reduce its toxicity [6].

Disadvantages of combined preparations include rigidly fixed doses, which are not capable of changing a concentration if necessary, the asynchrony of onset of effect, the inability to multi-directional combination with food. Furthermore, it should be noted certain difficulties in the development of technology: the provision of bioavailability of all the components of the composition, the provision of a combination of all the components in the combined tablets, certain features of the technology caused by the need of selection of suitable conditions of

комбинированных таблетках, некоторые особенности технологии, вызванные необходимостью подбора приемлемых условий таблетирования для всех компонентов [13, 14].

Поэтому актуальной остается разработка таблеток, лишенных этих недостатков, например, ородисперсных (диспергируемых, форма «солнотаб»). Ородисперсные таблетки – это таблетки или пористые массы в форме таблеток, распадающиеся или растворяющиеся в полости рта в течение менее 3 минут без приема воды. Их преимущества заключаются в следующем: увеличение адсорбции лекарственного препарата, минимизация первого этапа всасывания, повышение безопасности и эффективности наряду с возможностью длительного хранения благодаря твердой таблетированной форме.

Кроме того, отмечается ряд преимуществ использования диспергируемых таблеток непосредственно для пациента: таблетки легче глотать, не требуется запивать водой, т.е. возможен прием без воды в любом месте, в любое время. Все это дает возможность их назначения детям, людям пожилого возраста, а также другим группам пациентов, испытывающих трудности с традиционным пероральным приемом лекарственных препаратов [15, 16].

В последнее время диспергируемые таблетки рассматриваются как альтернатива суспензиям, сиропам и традиционным таблеткам для повышения эффективности антибактериальной терапии, в частности туберкулеза. Особенностью диспергируемых таблеток также является включение действующего вещества в микрочастицы, что защищает его от неблагоприятного воздействия кислой среды желудка и ферментов. А частичное всасывание препаратов из диспергируемых таблеток в полости рта позволяет в определенной степени избежать эффекта «первичного» прохождения препарата через печень. Лекарственные препара-

tableting for all components [13, 14].

Therefore, the actual problem remains the development of the tablets which are free from these disadvantages, for example, orodispersible (dispersible, “soljutable” form). Orodispersible tablets are tablets or porous mass in the form of tablets, disintegrating or dissolving in the mouth in less than three minutes without taking water. Their advantages are as follows: the increase of drug absorption, minimization of the first stage of absorption, the increase of safety and efficiency, along with the possibility of long-term storage due to solid tablet form.

Furthermore, there are a number of advantages of using the dispersible tablets directly to the patient: the tablets are easier to swallow, it is not necessary to drink water, i.e. they can be taken without water at any place at any time. All this offers the possibility to use them for children, the elderly and other groups of patients who have difficulty with conventional oral administration of drugs [15, 16]. ]

Recently dispersible tablets are considered as an alternative to suspensions, syrups and conventional tablets to enhance the effectiveness of antibiotic therapy, particularly tuberculosis. A feature of the dispersible tablets is the incorporation as active substance in microparticles to protect it from adverse effects of the acidic environment of the stomach and enzymes. A partial absorption of drugs from the dispersible tablets in the mouth makes it possible on some extent to avoid the effect of “primary” drug passing through liver. Drugs in this form also possess additional advantages in low incidence of microbial resistance to them,

ты в такой форме обладают и дополнительными преимуществами в отношении низкой частоты развития к ним устойчивости микроорганизмов, т.к. характеризуются улучшенными фармакокинетическими свойствами [16].

На базе ФК «Ромат» (Республика Казахстан) проводятся исследования по разработке диспергируемых в полости рта таблеток противотуберкулезных лекарственных препаратов (изониазида, рифампицина, этамбутола, пиразинамида). При проведении доклинического исследования безопасности лекарственных препаратов Этамбутол-Д, Изониазид-Д (таблетки, диспергируемые в полости рта) были доказаны их отличительные преимущества: минимизация первого этапа всасывания за счет растворения лекарственного вещества в полости рта и адсорбции из слюны, увеличение скорости адсорбции, повышение общей биодоступности, повышение безопасности и эффективности [17, 18].

Оценка клинической эффективности препарата Изониазид-Д и Этамбутола-Д, в Национальном центре проблем туберкулеза (Республика Казахстан), показала целесообразность использования препаратов в комплексной терапии впервые выявленного туберкулеза легких. По данным клинических исследований, в результате использования Изониазид-Д и Этамбутол-Д в форме диспергируемых таблеток, достигается выраженный терапевтический эффект: исчезновение симптомов интоксикации, конверсия мазка, хорошая переносимость и положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтрации и уплотнения очагов, уменьшения в размерах деструктивных изменений [19].

Одной из альтернативных пероральных лекарственных форм являются пероральные жидкие формы – сиропы, растворы и суспензии. Эти лекарственные формы обеспечивают более комфортный прием, чем традиционные таблетирован-

because they are characterized improved pharmacokinetic properties [16].

Researches on the development of oral dispersible tablets of anti-TB drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide) are carried out in PhC “Romat” (Kazakhstan). During the pre-clinical safety studies of drugs Ethambutol-D, Isoniazid-D (orally disintegrating tablet), their distinctive advantages were proved: minimization of the first stage of absorption due to dissolution of the drug in the mouth and the adsorption from the saliva, the increase of the adsorption rate, the rise of the total bioavailability, the improvement of safety and efficacy [17, 18].

Evaluation of the clinical efficacy of the drug Isoniazid-D and Ethambutol-D in the National Center for Tuberculosis Problems (Republic of Kazakhstan) showed the feasibility of using drugs in the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis [3]. According to data of clinical studies, when Isoniazid-D and Ethambutol-D in the form of dispersible tablets are used, a prominent therapeutic effect happens: the disappearance of symptoms of intoxication, the conversion of smear, good tolerability and a positive X-ray dynamics in the form of resorption of infiltration and sealing lesions, the decrease of destructive changes in size [19].

One of alternative oral dosage forms are oral liquid forms: syrups, solutions and suspensions. These dosage forms provide a more comfortable administration than conventional tablet forms, they possess greater bioavailability, corrected taste [20, 21]. As an example, isoniazid syrup 100mg / 5ml,

ные, обладают большей биодоступностью, скорректированным вкусом [20, 21]. В качестве примера можно привести сироп изониазида 100мг/5мл, который выпускается на Украине и поставляется в страны СНГ (Азербайджан, Грузия, Казахстан, Узбекистан, Молдова и др.). По заявлению производителя использование изониазида в форме сиропа показано детям, а также больным туберкулезом взрослым, с сопутствующей патологией системы пищеварения (гастрит, язвенная болезнь желудка и т.д.). Благодаря точности дозирования, меньшему раздражающему действию на органы пищеварения, а также приятному вкусу и запаху, использование изониазида в форме сиропа позволяет удобно и безопасно проводить профилактику и лечение туберкулеза [22].

В качестве еще одного примера жидких лекарственных форм противотуберкулезных препаратов можно отметить суспензию моксифлоксацина, приготавливаемую экстенпорально, что позволяет использовать более точную дозировку и давать лекарство детям. Тем не менее, отмечается, что приготовление этой формы требует определенного уровня обучения и ресурсов (вода очищенная, которой может не быть в свободном доступе).

Приготавливаемая экстенпорально суспензия все же является формой, далекой от идеала, поэтому приветствуется производство промышленных форм, как например, выпускаемая в США педиатрическая форма – раствор левофлоксацина для перорального применения, 25 мг/мл [4].

Второй по частоте использования способ – парентеральный, имеет самую высокую биодоступность и исключает эффект первичного прохождения через печень и воздействие факторов желудочно-кишечного тракта. Кроме того, данный способ обеспечивает контроль фактической дозы вводимых препаратов. Однако парентеральное введение часто воспринимается как болезненный спо-

which is produced in Ukraine and exported to the CIS countries (Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Uzbekistan, Moldova and others.). According to the manufacturer, the use of isoniazid in the form of a syrup is indicated for children as well as adults, suffering from TB, with concomitant diseases of the digestive system (gastritis, gastric ulcer, etc.). Due to the accuracy of dosing, less irritating effect on the digestive organs, as well as a pleasant taste and smell, the use of isoniazid in the form of a syrup let you carry out prevention and treatment of tuberculosis conveniently and safely [22].

As another example of liquid forms of anti-TB drugs it can be noted a suspension of moxifloxacin, prepared extemporaneously, which makes it possible to use a more accurate dosing and give the drug to children. However, it is noted that the preparation of this form requires a certain level of learning and resources (purified water), which may be absent in many countries and regions.

Extemporaneously prepared suspension is still a form far from an ideal one, therefore the production of industrial forms such as a pediatric form - oral solution of Levofloxacin, 25mg / mL, produced in the US, is encouraged [4].

The second frequent way of the administration is a parenteral one, it has the highest bioavailability and eliminates the first pass effect through the liver and exposures of the factors of the gastrointestinal tract. Furthermore, this way provides a control of the actual dose of administered drugs. However, parenteral administration is often perceived as a painful way of administration, which is aggravated by the fact that the course of

соб введения, что усугубляется тем, что курс терапии противотуберкулезными препаратами длителен (до 6 мес.), это вызывает дискомфорт у пациента, а также дополнительно требует присутствия медицинских работников [7, 23].

Для таких противотуберкулезных препаратов как изониазид, рифампицин, ПАСК, инъекционный способ является альтернативой пероральному. Но, например, амикацин, как и другие антибиотики-аминогликозиды, не применяется перорально, т.к. препараты не всасываются из желудочно-кишечного тракта. Амикацин производится как в форме порошка для инъекций, так и раствора для инъекций, последнее более комфортно, т.к. не требуется растворение порошка [4].

Еще одним из способов введения противотуберкулезных лекарственных препаратов, практически не используемым, но весьма перспективным, является ректальный способ введения. Он позволяет осуществлять терапию при затрудненных случаях, когда пероральное применение противотуберкулезных лекарственных препаратов не возможно. Имеются данные, что при введении 0,5 г этионамида в свечах ректально отмечается такой же его уровень, как и при назначении в той же дозе в виде кишечнорастворимых таблеток [10, 24]. Однако и он имеет ряд недостатков: вызывает чувство дискомфорта, противопоказан при заболеваниях прямой кишки. В клинических исследованиях показана возможность использования экстенпорально приготовленных свечей с рифмапицином. Имеются данные доклинических исследований, свидетельствующие об эффективности использования рифампицина в форме свечей на основе масла какао [24, 25].

Имеются данные о ректальном использовании ультраэмульсии лецитина и комплекса противотуберкулезных препаратов изониазида, рифампицина, канамицина, приготовленных *ex tempore*, в сочетании с приемом внутрь парази-

treatment with anti-TB drugs is long (up to 6 months), it causes discomfort to the patient, as well as additionally requires the presence of medical staff [7, 23].

For such anti-TB drugs as isoniazid, rifampicin, PAS, the injection way is an alternative to oral administration. But, for example, amikacin, like other antibiotics - aminoglycosides, is not administered orally, since the drugs are not absorbed from the gastrointestinal tract. Amikacin is produced in the form of powder for injection, and solution for injection, the latter is more comfortable because it does not require dissolution of the powder [4].

Another way of administration of anti-TB drugs, which is hardly used but quite promising, is a rectal method of administration. It makes it possible to carry out the therapy when oral administration of anti-TB drugs is not possible. There are findings that the administration of 0.5 g ethionamide in forms of rectal suppositories has the same level as when administered in the same dosage form of enteric tablets [10, 24]. However, it has several disadvantages: it causes discomfort; it is contraindicated in diseases of the rectum. The possibility of the use of extemporaneously prepared suppositories of rifampicin is shown in clinical studies. There are findings of preclinical studies demonstrating the effectiveness of the use of rifampicin in the form of suppositories based on cocoa butter [24, 25].

There are findings of rectal use of ultra-emulsion of lecithin and a complex of anti-TB drugs of isoniazid, rifampicin, kanamycin, prepared *ex tempore* in combination with oral pyrazinamide and ethambutol.

намида и этамбутола. По результатам клинического исследования доказана высокая эффективность и хорошая переносимость ректального способа введения ультраэмульсии этих противотуберкулезных препаратов в терапии деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза лёгких у впервые выявленных больных [24].

В последнее время в научной литературе рассматривается как такой способ введения противотуберкулезных лекарственных средств как ингаляционный. В Российской Федерации выпускается препарат раствор изониазида, предназначенный, в том числе, и для ингаляционного введения. Ингаляционная терапия туберкулеза легких может проводиться на фоне базисной химиотерапии как дополнительная [7, 24].

Существует мнение, что при туберкулезе легких аэрозольтерапия противопоказана, поскольку может спровоцировать легочное кровотечение. Но, можно отметить преимущества современной небулайзерной аэрозольной терапии, при которой противотуберкулезные лекарственные вещества могут попадать сразу в легкие как орган-мишень, минуя длительный путь доставки. По мнению ряда авторов, использование современных небулайзеров позволяет проводить терапию в более щадящем режиме и обеспечивать доставку до 70% частиц в легкие [27].

Имеются данные исследований *in vivo* по совершенствованию эффективности направленного ингаляционного воздействия различных противотуберкулезных лекарственных иммобилизованных препаратов в составе липосом, неосом, нанокапсул, мицелл, микро- и наночастиц. Использование иммобилизованных противотуберкулезных препаратов предлагает защиту препарата от метаболизма в легких, а также пролонгированное высвобождение лекарственного средства [28].

Использование микрочастиц с пролонгированным высвобождением позволит

According to the results of clinical studies, it have been proven the high efficacy and good tolerability of the rectal way of administration ultra-emulsion of anti-TB drugs in the treatment of destructive infiltrative and disseminated pulmonary tuberculosis in newly diagnosed patients [24].

Recently an inhalation is considered as a way of administration of anti-TB drugs in the scientific literature. Drug of isoniazid solution is produced in the Russian Federation, designed for administration through inhalation as well. Inhalation therapy of pulmonary tuberculosis can be carried out as an optional chemotherapy for the background chemotherapy [7, 24].

It is believed that aerosol therapy is contraindicated in pulmonary tuberculosis, since it can provoke pulmonary hemorrhage. It may be noted the advantages of modern inhalation aerosol therapy, in which the anti-TB drugs can enter directly into the lungs as a target organ, bypassing the long way of delivery. According to opinions of some authors, the use of modern nebulizers allows to carry out the therapy in dose-sparing regime and provide the delivery of up to 70% of particles to the lungs [27].

There are findings of *in vivo* studies on the improvement of the efficiency of the directional inhalation exposure to various antituberculous immobilized drugs in the composition of liposomes, niosomes, nanocapsules, micelles, micro- and nanoparticles. The use of immobilized anti-tuberculosis drugs offers the protection of the drug against the metabolism in the lungs and prolonged drug release [28].

The use of microparticles with sustained

уменьшить частоту применения противотуберкулезных препаратов и их дозировки, уменьшить побочные эффекты, связанные с длительной пероральной противотуберкулезной терапией. Кроме того, микрочастицы с лекарственным средством могут эффективно проникать в легочные альвеолы, а затем могут создавать высокие внутриклеточные концентрации лекарственного средства в легочных макрофагах, где локализуются микобактерии [28, 29].

Имеются сведения об обнаружении противотуберкулезных препаратов (рифампицина, изониазида, пиразинамида, этамбутола) при введении в форме нанокapsул и наночастиц в течение более длительного периода времени в сравнении со свободной формой препаратов в исследованиях на животных [28].

Возрос интерес к молекулярному инкапсулированию лекарственных субстанций с циклодекстринами, в связи с доказанным в результате доклинических исследований возможным увеличением биодоступности действующих веществ, снижением вредного воздействия на желудочно-кишечный тракт, возможностью пролонгации, исключения взаимодействия несовместимых компонентов в комбинированных препаратах, защитой нестабильных веществ от воздействия света, влаги. Так, исследования возможности включения рифампицина и пиразинамида циклодекстрин показали выраженную антибактериальную активность комплекса, обусловленную повышенной способностью проникать в клетки микобактерий. Имеются также данные о возможности снижения токсичности изониазида инкапсулированием с циклодекстринами [17, 30].

**Заключение.** Таким образом, современные противотуберкулезные препараты представлены преимущественно лекарственными формами: пероральными (таблетки, капсулы, сиропы, суспензии) и инъекционными. Как перспективная форма рассматриваются ректальные суп-

release will reduce the frequency of the use of anti-TB drugs and their dosage, reduce side effects associated with long-term oral anti-tuberculosis therapy. Moreover, the drug microparticles can effectively penetrate into the pulmonary alveoli, and may then generate high intracellular drug concentrations in lung macrophages, where mycobacteria are concentrated [28, 29].

There are findings about detection of anti-TB drugs (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol) when administered in the form of nanocapsules and nanoparticles for a long time in comparison with the free form of drugs in animal studies [28].

Interest in molecular encapsulation of medicinal substances with cyclodextrins is enhanced, in connection with a possible increase in the bioavailability of the active ingredients, the reduction the harmful effects on the gastrointestinal tract, the possibility of extension, elimination of interaction of incompatible components in combined preparations, the protection of unstable substances on exposure to light and moisture, as a proven result of pre-clinical studies. So, studies of the possibility of incorporation of cyclodextrin in rifampicin and pyrazinamide showed prominent antibacterial activity of the complex, due to the increased ability to penetrate the mycobacterial cells. There is also evidence of the possibility of reduction of the toxicity of isoniazid via encapsulation with cyclodextrins [17, 30].

**Conclusion.** Thus, the modern anti-TB drugs are mainly presented by dosage forms: oral (tablets, capsules, syrups and

позитории. Основными целями при совершенствовании лекарственных противотуберкулезных препаратов являются снижение токсичности, улучшение комфортности приема препарата, увеличение биодоступности и эффективности терапии. Это возможно осуществить в том числе за счет расширения ассортимента пероральных жидких лекарственных форм, таблеток, диспергируемых в полости рта, использования инновационных технологий при разработке лекарственной формы (включение лекарственных препаратов в наночастицы, микро- и нанокапсулы, липосомы и др.).

### Библиографический список

1. Stop TB Partnership and World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2011–2015. Geneva, World Health Organization, 2010. 89 p.
2. Global report on surveillance and response «Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB)» / WHO, 2010. P. 1–71.
3. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411). 21 p.
4. Медикаменты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза под микроскопом. Отчет Международного Союза борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями. – Женева, 2011. – 46 с.
5. Клифар. Internet-версия Государственного Реестра ЛС [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cliphar.ru/products/cliphar-gosreestr>.
6. Регистр лекарственных средств (РЛС) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru>.
7. Тихонов А.И. Биофармация: уч. для студ. фармац. вузов и фак. – Харьков: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.

suspensions) and injectable. Rectal suppositories are considered as a promising form. The main goals in improving drug anti-TB drugs are the reduction of toxicity, the improvement of the drug intake comfort, the rise of bioavailability and efficacy of treatment. This can be realized, including expansion of the product range of oral liquid forms, tablets, orally dispersible, the use of innovative technologies (incorporation of drugs in the form of nanoparticles, micro- and nanocapsules, liposomes).

### References

1. Stop TB Partnership and World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2011–2015 / Geneva, World Health Organization, 2010. 89 p.
2. Global report on surveillance and response «Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB)» / WHO, 2010. P. 1–71.
3. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009 / Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411). 21 p.
4. Medicines for the treatment of drug-resistant tuberculosis under the microscope. Report of the International Union against tuberculosis and lung diseases. Geneva, 2011. – P. 46.
5. Cliphar. Internet-version of the State Register of drugs. Available at: <http://www.cliphar.ru/products/cliphar-gosreestr> (in Russian).
6. Register of medicines (RLS). Available at: <http://www.rlsnet.ru>. (in Russian).
7. Tihonov A.I. Biopharmacy: academic for students Pharmaceutical universities and faculty. – H.: Izd-vo NfaU, 2003, 240 p. (in Russian).

8. Гацан В.В., Товсултанов А.А., Еманова А.М. Анализ ассортимента противотуберкулёзных лекарственных средств, применяемых в Чеченской Республике // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2011. Вып. 66. С. 681–683.
9. Кулик В.В. Анализ состояния лекарственной помощи больным туберкулёзом // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2013. – Вып. 68. – С. 410–411.
10. Петров А.Ю. Разработка составов и технологические обоснования таблеток этионамида // Уральское медицинское обозрение. – 2001. – №1(32). – С. 79–81
11. Ушакова В.А., Овчаренко А.П., Компанцева Е.В., Кузнецова Л.С. Обоснование состава и антимикробная активность гранул, содержащих изониазид и этамбутола гидрохлорид // Вестник ВолгГМУ. 2006. №1(17).
12. Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Докторов О.Н., Баринбойм О.Н. Эффективность комбинированных химиопрепаратов при лечении больных туберкулезом с высоким риском лекарственной устойчивости *m. tuberculosis* // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. Вып. 2. С. 46–51.
13. Ramesh Panchagnula et al. Fixed-dose combinations for tuberculosis: lessons learned from a clinical, formulation and regulatory perspective. Department of Pharmaceutics National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER). India, 2004. P. 1–40.
14. Мурзагулова К. Б., Ким М.Е., Тулегенова А.О., Кузденбаева Р.С. К вопросу о стабильности комбинированных противотуберкулёзных препаратов // Фармация Казахстана. 2009. № 3. С. 18–22.
8. Gazan V.V., Tovsultanov A.A., Emanova A.M. Analysis of the range of drugs used in the Chechen Republic. Development, research and marketing of pharmaceutical products: collected papers works. Pyatigorsk: PGFA, 2011. Vol. 66. P. 681–683 (in Russian).
9. Kulik V.V. Analysis of the status of the medicinal help sick tuberculosis. Development, research and marketing of pharmaceutical products: collected papers works. Pyatigorsk: PGFA, 2013, Vol. 68. P. 681–683. (in Russian).
10. Petrov A. Yu. The development of compositions and technological substantiation of the tablets of ethionamide. Ural medical review. 2001. No. 1 (32). P. 79–81. (in Russian.)
11. Ushakov V. A., Ovcharenko L. P., Kompantseva E. V., Kuznetsova L. The study of the composition and antimicrobial activity of granules containing isoniazid and ethambutol hydrochloride. Vestnik of Volgograd state medical University. 2006. No.1 (17). P. 55 – 59.
12. Morozova T.I., Parolina L.E., Doktorova N.P., Barinboim O.N. The efficacy of combined chemotherapy in the treatment of TB patients with a high risk of drug resistance *m.tuberculosis*. Bulletin of contemporary clinical medicine. 2013. Vol. 6, no. 2. P. 46–51 (in Russian).
13. Ramesh Panchagnula et al. Fixed-dose combinations for tuberculosis: lessons learned from a clinical, formulation and regulatory perspective. Department of Pharmaceutics National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER). India, 2004. P. 1–40.
14. Murzagulova K. B., Kim M. E., Tulegenov, A. O., R. S. Kuzenbaeva K To the question of stability of combined anti-TB drugs. Pharmacy Kazakhstan. 2009. No. 3. P. 18–22 (in Russian).

15. Шевченко А.М., Ковалевская Е.Г. Технологические особенности разработки состава и способов производства ородispersible лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. № 6. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://pharmjournal.ru/articles/stati>.
16. Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма Солутаб // Врач. – 2007. – №3. – С. 63–66.
17. Ким М.Е., Мурзагулова К.Б., Степанова Э.Ф. Исследование биодоступности лекарственного препарата Изониазид-Д таблетки диспергируемые // Фундаментальные исследования. 2014. №3 (часть 4). С. 766–769.
18. Ким М.Е. и др. Сравнительная фармакокинетика и относительная биодоступность нового отечественного препарата РИЗЕФ-Д // Фармация Казахстана. 2010. №10. С.18 – 21.
19. Пат. 30327 РК Сагинтаева Г. Л. и др. Способ лечения туберкулеза легких [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://kzpatents.com/2015/06/15>.
20. Ким М.Е., Степанова Э.Ф., Евсеева С.Б. Сиропа: состав, технология, современное состояние исследований (обзор литературы) // Фармация и фармакология. 2014. №3(4). С. 7–14. DOI [http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-3\(4\)-7-14](http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-3(4)-7-14).
21. Саенко А.Ю., Степанова Э.Ф., Олымская И.С. Разработка состава противотуберкулезного сиропа с этионамидом // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2006. Вып. 68. С. 131–132.
22. Изониазид сироп. Юрия Фарм. Продукция [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.uf.ua/product/yzonyazyd-syrop/>
23. Фисенко В. Противотуберкулезные средства: принципы действия, побоч-
15. Shevchenko A.M., Kovalevskaya E.G. Technological features of the development and production methods orodispersible tablets. Drug Development & Registration. 2015. No. 6. Available at: <http://pharmjournal.ru/articles/stati>.
16. Ushkalova E. The value of dosage forms for rational antibiotic therapy. Dosage form of Solutab. Doctor. 2007. No. 3. P. 63–66 (in Russian).
17. Kim M.E., Murzagulova K.B., Stepanova E.F. Bioavailability of drug Isoniazid-D tablets dispersible research. Fundamental research. 2014. No. 3 (p. 4). P. 766–769 (in Russian).
18. Kim M.E. et al. Comparative pharmacokinetics and relative bioavailability of the new domestic preparation RIZEF-D. Pharmacy Kazakhstan. 2010. No. 10. P. 18–21 (in Russian).
19. Pat 30327 RK Sagintaeva G. L. et al. Method of treatment of pulmonary tuberculosis. Available at: <http://kzpatents.com/2015/06/15> (in Russian).
20. Kim M.E., Stepanova E.F., Evseeva S.B. Syrups: composition, technology, current state of research (review). Pharmacy & Pharmacology. 2014. №3 (4). P. 7-14. DOI [http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-3\(4\)-7-14](http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-3(4)-7-14). (in Russian).
21. Saenko A. Yu., Stepanova E. F., Olymsky I. S. Development of the composition of TB with ciprofloxacin syrup. Development, research and marketing of pharmaceutical products: collected papers works. Pyatigorsk: PGFA, 2006. Vol. 68. P. 131–132 (in Russian).
22. Isoniazid syrup. Yuri Farm. Products. Available at: <http://www.uf.ua/product/yzonyazyd-syrop/> (in Russian).
23. Fisenko V. TB facilities: principles of action, side effects and prospects

- ные эффекты и перспективы создания новых лекарственных препаратов // Врач. – 2006. – № 12. – С. 30–35.
24. Медведев С.А., Нарышкина С.Л. Эффективность применения лецитиновой ультраэмульсии противотуберкулёзных препаратов в лечении впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких // Сибирское медицинское обозрение. 2009. Т. 60, № 6.
25. Tsubota N., Tanimukai S. A clinical experience of rifampicin suppository for the treatment of pulmonary tuberculosis // Kekkaku. 2015. Jun; 90(6). P. 543–547.
26. Борисова О.А., Молдавер Б.Л., Александрова А.Е. Применение суппозитория с рифампицином для лечения туберкулеза // Фармация в XXI веке: инновации и традиции: тез. докл. Междунар. науч. конф. СПб., 1999. С. 49.
27. Бойко А.В. Застосування аерозольної терапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень // Актуальна інфектологія. – 2014. – №4(5). – С. 70–74.
28. Shegokar Ranjita A., Shaal Loaye, Mitri Khalil. Present Status of Nanoparticle Research for Treatment of Tuberculosis // J. Pharm. Pharmaceut Sci. (www.cspCanada.org). 2011. Vol. 14(1). P. 100–116.
29. Магхраби Ж., Можокина Г.Н., Аляутдин Р.Н. и др. Разработка и фармакологическое изучение наносомальных форм некоторых противотуберкулёзных препаратов // Российский медицинский журнал. 2012. №2. С. 33–35.
30. Hirayama F., Uekama K. Cyclodextrin-based controlled drug release system // Adv. Drug Deliv. Rev. 1999. № 36. P. 125–141.
- of development of new drugs. Doctor. 2006. No.12. P. 30-35. (in Russian).
24. Medvedev S.A., Naryshkina S.L. The efficacy of lecithin ultrapulse of anti-TB drugs in the treatment of newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis. Siberian medical review. 2009. Vol. 60, no. 6 (in Russian).
25. Tsubota N., Tanimukai S. A. Clinical experience of rifampicin suppository for the treatment of pulmonary tuberculosis. Kekkaku. 2015. Jun; 90(6). P. 543–547.
26. Borisova O.A., Moldaver B.L., Aleksandrova A.E. The use of suppositories with rifampicin for treatment of tuberculosis. Pharmacy in the XXI century: innovations and traditions: proc. dokl. intern. scientific. conf., SPb, 1999. P. 49. (in Russian).
27. Boiko A.V. The use of aerosol therapy in patients with drug-resistant tuberculosis. The Actual infectology. 2014. № 4 (5). P. 70–74. (in Russian).
28. Shegokar Ranjita A., Shaal Loaye, Mitri Khalil Present status of nanoparticle research for treatment of tuberculosis. J Pharm Pharmaceut Sci (www.cspCanada.org). 2011. Vol. 14(1). P. 100–116.
29. Maghraby Zh., Mozhokina G.N., Alyautdin R.N. et al. Development and pharmacological study of nanosomal forms of certain anti-TB drugs. Russian medical journal. 2012. No. 2. P. 33–35.
30. Hirayama F., Uekama K. Cyclodextrin-based controlled drug release system. Adv. Drug Deliv. Rev. 1999. No. 36. P. 125–141.

\* \* \*

*Ким Марина Емельяновна – кандидат фармацевтических наук, компания «Ромат», Республика Казахстан, г. Павлодар. Область научных интересов: разработка инновационных лекарственных форм противотуберкулезных препаратов. E-mail: company@romat.kz*

*Мурзагулова Кунназ Баймухановна – доктор химических наук, компания «Ромат», Республика Казахстан, г. Павлодар. Область научных интересов: разработка инновационных лекарственных препаратов. E-mail: vpn@romat.kz*

*Степанова Элеонора Федоровна – доктор фармацевтических наук, профессор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск. Область научных интересов: технология переработки природного сырья, технологические исследования традиционных и инновационных лекарственных форм. E-mail: e.f.stepanova@mail.ru*

\* \* \*

*Kim Marina Emelyanovna - Candidate of Pharmaceutical Sciences, Romat ltd, Republic of Kazakhstan, Pavlodar. Area of expertise: working out of innovative drugs. E-mail: company@romat.kz*

*Murzagulova Kunnaz Baymukhanovna – Doctor of Chemical Sciences, Romat ltd, Republic of Kazakhstan, Pavlodar. Area of expertise: working out of innovative drugs. E-mail: vpn@romat.kz*

*Stepanova Eleonora Fyodorovna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor; Professor of the Department of the Technology of Drugs at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Area of expertise: technology of natural raw materials processing, technological studies of traditional and innovative dosage forms. E-mail: EFStepanova@yandex.ru*