

УДК 547.918

**ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОКАПСУЛ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРОВ И ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ****Б.Х. Мусабаяева¹, К.Б. Мурзагулова^{1,2}, М.Е. Ким²,
В.А. Изумрудов³, З.Ж. Арипжанова¹**¹*Кафедра химии и химических технологий Государственного университета имени Шакарима, 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Глинки, 20а*²*ТОО «Фармацевтическая компания Ромат», 140000, Республика Казахстан, Павлодарская область, г. Павлодар, ул. Камзина, 33*³*Кафедра высокомолекулярных соединений Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1
E-mail: kaf.him@post.semgu.kz***ENCAPSULATION OF ANTITUBERCULAR DRUGS
BY BIOPOLYMERS AND POLYELECTROLYTE MULTILAYERS****B.H. Mussabayeva¹, K.B. Murzagulova¹, M.E. Kim²,
V.A. Izumrudov³, Z.Zh. Aripzhanova¹**¹*Department of Chemistry, Shakarim State University of Semey, 20a, Glinka St., Semey 071400, Republic of Kazakhstan*²*Ph C "Romat", 33, Karamzina St., Pavlodar region, Pavlodar, 140000, Republic of Kazakhstan*³*Department of High Molecular Compounds, Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskiye Gory St., Moscow, 119991, Russia
E-mail: kaf.him@post.semgu.kz*

Проблема лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза является сложной и актуальной: стандартом лечения предусмотрен прием пациентом шести наименований антибиотиков, т.е. до двадцати таблеток в сутки. Это вызывает тяжелые побочные эффекты, в том числе из-за образования в организме токсичных продуктов взаимодействия лекарственных препаратов. Поэтому важно, чтобы одни препараты растворялись в желудке, а другие – в кишечнике, что приведет к повышению биодоступности, уменьшению дозировки, и, как следствие, к снижению токсичности. Интерес представляет создание систем направленной доставки лекарственных средств, имеющих контролируемое высвобождение и минимизацию побочных эффектов. Одним из методов является включение в полиэлектролитные мультислои. **Целью** данной работы являлось микрокапсулирование противотуберкулезных препаратов в полиэлектролитные мультислои на основе биополимеров, изучение растворимости микрокапсул при значениях pH, моделирующих различные участки желудочно-кишечного тракта. **Материалы и методы.** Для получения микрокапсул использованы лекарственные препараты: изониазид, пипразинамид, моксифлоксацин и биополимеры – геллан, пектин и альгинат натрия, хитозан и декстрансульфат,

а также эудрагит S. Полученные микрокапсулы изучены методом растровой электронной микроскопии. Количественное определение эффективности включения лекарственных препаратов в микрокапсулы проводили фармакопейными методами. **Результаты и обсуждение.** Показана возможность микрокапсулирования противотуберкулезных препаратов пиразинамида, изониазида и моксифлоксацина посредством покрытия полиэлектролитными мультислоями. Установлено, что эффективность включения повышается с увеличением концентрации биополимера в ряду изониазид < пиразинамид < моксифлоксацин. При pH=7,4 степень высвобождения препаратов из микрокапсул, без нанесенных мультислоев, составила за 12 часов – более 80%, т.е. пролонгация – 12 часов. В случае микрокапсул, покрытых полиэлектролитными мультислоями: за 12 часов – 50-55%, за 18 часов – более чем 80-87%. **Заключение.** Показана возможность получения микрокапсул противотуберкулезных препаратов с использованием биополимеров с покрытием полиэлектролитными слоями, обладающих пролонгированным действием до 18 часов, что в 1,5 раза больше, чем без покрытия.

Ключевые слова: противотуберкулезные лекарственные средства, микрокапсулы, полиэлектролитные мультислои

The problem of drug-resistant tuberculosis treatment is complex and urgent: the standard of treatment includes the oral administration of six names of antibiotics, i.e. up to twenty tablets a day by the patient. This causes severe side effects, including those appeared due to the formation of toxic products of drug interactions in the body. Therefore, it is important that some drugs dissolve in a stomach, and others – in the intestine, which will lead to increased bioavailability, reduced dosage and toxicity. The development of targeted delivery systems for drugs with controlled release, targeted delivery and minimization of side effects are of interest. One of the promising methods is polyelectrolytic multilayers and the technology of creating such layers by a step-by-step adsorption of heterogeneously charged polyelectrolytes. **The aim** of this article is the microencapsulation of anti-tuberculous drugs into biopolymers coated with polyelectrolytic multilayers, and the solubility study of microcapsules at pH values simulating various parts of the gastrointestinal tract. **Materials and methods.** Drugs as isoniazide, pyrazinamide, moxifloxacin, and biopolymers: gellan, pectin and sodium alginate, chitosan and dextran sulfate, as well as Eudragit S are used to prepare microcapsules. The obtained microcapsules are studied by a method of scanning electron microscopy. Quantitative determination of the effectiveness of the inclusion of drugs in microcapsules was carried out using pharmacopoeial methods. **Results and discussion.** The inclusion efficiency rises with an increase of biopolymer concentration. The inclusion efficiency increases in the row isoniazide < pyrazinamide < moxifloxacin. The possibility of microencapsulation of anti-tuberculosis drugs of pyrazinamide, isoniazide and moxifloxacin by means of coating with polyelectrolytic multilayers is shown. At pH = 7.4, the degree of release of the drugs from microcapsules without applied multilayers for 12 hours was more than 80%, i.e. the prolongation was 12 hours. In the case of microcapsules coated with polyelectrolytic multilayers: for 12 hours – 55/50%, for 18 hours – more than 87/80%. **Conclusion.** The possibility of preparation of microcapsules of anti-tuberculosis drugs using biopolymers coated with polyelectrolytic layers, having a prolonged action is up to 18 hours, 1.5 times greater than that without coating.

Keywords: anti-tuberculosis drugs, capsule, biopolymers, polyelectrolytic multilayers

Введение. Проблема лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза является сложной и актуальной: стандартом лечения предусмотрен прием пациентом шести наименований антибиотиков, т.е. до двадцати таблеток в сутки. Это вызывает тяжелые побочные эффекты, в том числе из-за образования в организме токсичных продуктов взаимодействия лекарственных препаратов. Поэтому важно, чтобы одни препараты растворялись в желудке, а другие – в кишечнике, что приведет к повышению биодоступности, уменьшению дозировки и к снижению токсичности [1].

В последнее время изучены возможности использования различных систем доставки для создания противотуберкулезных лекарственных препаратов: полимерные композиты, микрочастицы, наночастицы, липосомы, заполненные и полые капсулы [2-12]. В большинстве случаев в качестве модели рассматривался рифампицин [5-8, 11-12].

Pandey R. с соавторами [10] изучили совместное капсулирование трех противотуберкулезных препаратов первого ряда (рифампицин, изониазид, пипразинамид) в наночастицы поли-DL-лактид-ко-гликолида. Авторами [11] были получены хитозан-альгинатные микрокапсулы, содержащие противотуберкулезные лекарственные препараты: рифампицин, изониазид или пипразинамид в соотношении препарат : альгинат : хитозан (1:2:2). Показано, что препараты высвобождаются из таких микрокапсул в течение 72 часов.

В литературе описаны результаты включения противотуберкулезных лекарственных препаратов в многослойные капсулы. Так, рифампицин вводили в капсулы из поливинилпирролидона и полиметакриловой кислоты из 8 слоев размером несколько микрон. В нейтральной среде лекарственное вещество высвобождалось на 90% [8].

Introduction. The problem of drug resistant tuberculosis treatment (DR-TB) is difficult and timely. The standard of treatment of DR-TB has provided reception of 6 antibiotics by the patient, i.e. 20 tablets each day. It causes heavy side effects because of the formation of toxic products in organism as a result of drugs interaction. It is important that some drugs were dissolved in a gastric, and others were soaked up in intestines that lead to the increase of bioavailability, reduction of a dosage, and decrease in toxicity [1].

Recently, the possibilities of different drug delivery systems usage (DDS) for antituberculosis drugs has been studied more: polymeric composites, microparticles, nanoparticles, liposomes, the hollow and filled capsules [2-12]. As a model of antituberculosis drug rifampicin has been more studied [5-8, 11-12].

Evaluation of three first-line antituberculosis drugs (rifampicin, isoniazide, and pyrazinamide) co-encapsulated in poly (DL-lactide-co-glycolide nanoparticles) was carried out by Pandey et al [10]. The authors [11] have prepared the chitosan-alginate microcapsules containing antituberculosis drugs rifampicin, isoniazide or pyrazinamide in the ratio drug: alginate: chitosan 1:2:2. They have shown that drug release from microcapsules happens within 72 hours.

Some results of the inclusion of antituberculosis drugs in multilayer capsules are described in the literature. So, rifampicin was included in multilayered capsules at pH=2 to the capsules of polyvinylpyrrolidone and poly(methacrylic) acid formed by 8 layers having several microns size. In neutral media, up to 90% of the preparation was released [8].

Несмотря на наличие определенного количества работ в этом направлении, до настоящего времени полностью решить проблему не удастся. По этой причине внимание уделяется разработке систем адресной доставки лекарственных средств, имеющих контролируемое высвобождение и минимизацию побочных эффектов. Одним из перспективных методов является технология создания полиэлектролитных мультислоев путем постадийной адсорбции разноименно заряженных полиэлектролитов – LbL (Layer-by-Layer Electrostatic Self-Assembly, LbL ESA) [13]. К преимуществам материалов на основе полиэлектролитных капсул можно отнести защиту от возможного влияния окружающей среды; растворимость в различных растворителях, которая регулируется изменением внешнего слоя (гидрофобные слои увеличивают растворимость в маслах, гидрофильные слои повышают водорастворимость).

Для создания новых средств доставки биологически активных веществ интерес представляют синтетические и природные полимеры, в частности, полисахариды, полимолочная и полигликолевая кислоты, полилактоиды, полиакрилаты, полиэтиленгликоль и его аналоги и др. Тонкие полимерные пленки высвобождают биологически активные вещества в ответ на изменение параметров окружающей среды (рН, температура и ионная сила раствора, электронное и магнитное поля). Имеются данные по микрокапсулированию противотуберкулезных лекарственных препаратов полиэлектролитными мультислоями LbL (техника слой за слоем). С помощью этой технологии были получены хитозан-декстрансульфатные микрокапсулы с рифампицином с использованием диоксида кремния в качестве ядра с высвобождением рифампицина при рН=1,2 и рН=7,4 в течение 72 часов [12].

Despite the presence of a certain number of works in this direction attempts to resolve the problem completely fail until the present. For this reason, attention is devoted to the development of systems for targeted drug delivery with controlled release and minimizing side effects. One of the promising methods is the polyelectrolyte multilayers creating technology by sequential adsorption of oppositely charged polyelectrolytes – LbL (Layer-by-Layer Electrostatic Self-Assembly, the LbL ESA) [13]. The advantages of the materials based on polyelectrolyte capsules include protection from possible environmental effects; solubility in various solvents, which is adjusted by changing the outer layer (hydrophobic layers increase the solubility in oils, hydrophilic layers to improve water-solubility).

To create new delivery vehicles of biologically active substances of interest are synthetic and natural polymers, particularly polysaccharides, are and polyglycolic acid, polylactide, polyacrylates, polyethylene glycol and its analogs, etc. A thin polymer film release biologically active substances in response to changing environmental parameters (pH, temperature and ionic strength of the solution, electronic, and magnetic field). However, there are very few literary data on encapsulation of antitubercular drugs by polyelectrolytic multilayers. In chitosan-dextran sulfate hollow capsules were prepared by LbL-technique (Layer-by-Layer, Electrostatic Self-Assembly, LbL ESA) using silica particles. Anti-tuberculosis drug, rifampicin encapsulated into prepared hollow capsules. The microcapsules exhibited sustained release of rifampicin over 72 hours at pH=1.2 and pH=7.4 [12].

Целью данной работы является микрокапсулирование противотуберкулезных препаратов в биополимеры с использованием технологии покрытия полиэлектролитными мультислоями и изучение растворимости микрокапсул при значениях рН, моделирующих различные участки желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. Для получения микрокапсул в качестве контейнеров использованы природные полимеры геллан, пектин и альгинат натрия. В работе использован низкоацетилованный геллан (производство Китай), низкометоксилированный пектин со степенью этерификации 20-40% и альгинат натрия (производства Sigma-Aldrich). Для получения мультислоев выбраны катионный полиэлектролит хитозан и анионные полиэлектролиты декстрансульфат и эудрагит S. В работе использован хитозан водорастворимый, ≥ 8000 Да (ЗАО «Биопрогресс») и декстрансульфат натрия (ДС), 500 кДа (Sigma-Aldrich), эудрагит S.

Субстанции противотуберкулезных лекарственных препаратов изониазида и пиразинамида (производства Shanghai International Pharmaceutical Co), моксифлоксацина гидрохлорид (производства ТОО «Павлодарский фармацевтический завод»).

Микрокапсулы получали методом ионотропного гелеобразования. Использованы следующие концентрации биополимеров: концентрации биополимеров 1% и 3% раствор геллана, 1% и 2% раствор пектина, 2% и 3% раствор альгината натрия. Для микрокапсулирования использованы 0,01 г/мл раствор пиразинамида, 0,02 г/мл растворы моксифлоксацина и изониазида. Раствор биополимера нагревали с раствором препарата (пиразинамид, моксифлоксацин или изониазид) до 90°C. Известно, что ионотропное гелеобразование происходит в присутствии солей металлов. Оптимальной средой

The aim of this work is the encapsulation of anti-tuberculosis drugs in the biopolymers coated with polyelectrolytic multilayers, and evaluation of drug release at values pH, modeling various sites of a gastrointestinal tract.

Materials and methods. The natural polymers: low-acetylated gellan (China produced), LM (low methoxyl) pectin, and sodium alginate (Sigma-Aldrich) were used as the containers for capsules. For preparation multilayers cationic polyelectrolyte chitosan (Hit) water-soluble, ≥ 8000 Da (Bioprogress, Moscow), anionic polyelectrolytes sodium dextran sulphate (DS), 500 kDa (Sigma-Aldrich) were chosen. Substances of antitubercular drugs isoniazide and pyrazinamide (Shanghai International Pharmaceutical Co produced), a moxifloxacin hydrochloride (Pavlodar Pharmaceutical Plant, Kazakhstan produced).

Microcapsules were obtained by the method of ionotropic gelation. The following concentrations of biopolymers: 1% and 3% gellan gum solution, 1% and 2% pectin solution, 2% and 3% sodium alginate solution were used. For microencapsulation 0.01 g/ml solution of pyrazinamide, 0.02 g/ml solutions of moxifloxacin and isoniazid were used. The biopolymer solution was heated with a solution of the drugs (pyrazinamide, moxifloxacin, or isoniazid) to 90°C. It is known that ionotropic gelation occurs in the presence of metal salts. The opti-

для получения микрокапсул является раствор соли двухвалентного металла. Нами выбран раствор хлорида кальция в концентрации 1%.

Полученную смесь: раствор биополимера и лекарственного препарата, по каплям вносили в раствор кальция хлорида. Микрокапсулы выдерживали в течение 10 мин в растворе кальция хлорида, затем пропускали через сито и промывали 20 мл дистиллированной воды, подсушивали на воздухе, а раствор использовали для определения эффективности включения лекарственного вещества.

Количественное определение эффективности включения лекарственных препаратов в микрокапсулы проводили фармакопейными методами: содержание пипразинамида и моксифлоксацина определяли методом спектрофотометрии на приборе Specord 210 (Германия) при длине волны 268 нм и 295 нм, изониазида – методом броматометрии [14].

Покрывание капсул полиэлектролитными мультислоями проводили методом LbL, последовательно погружая их в водный раствор хитозана и в раствор декстрансульфата в хлориде натрия или в раствор эудрагита S. После погружения в каждый полиэлектролит микрокапсулы дважды промывали водой. Эту процедуру повторяли пять или десять раз. Таким образом, получались пять или десять бислоев из положительно и отрицательно заряженных полиэлектролитов. Используются 0,5% водный раствор хитозана, 0,5% раствор декстрансульфата в хлориде натрия, 0,5% раствор эудрагита S.

Дзета-потенциал полиэлектролитных слоев определяли с помощью динамического лазерного светорассеяния на приборе Malvern Zetasizer Nano ZS90 (Великобритания).

Структуру микрокапсул изучали методом сканирующей электронной микроскопии на низковакуумном растровом

mal phase for microcapsules is a solution of the salt of divalent metal. We have chosen the solution of calcium chloride at a concentration of 1% for this purpose.

The mixture of biopolymer and drug dropwise introduced into the solution of calcium chloride. Microcapsules were kept for 10 min in a solution of calcium chloride, then passed through a sieve and washed with 20 ml of distilled water, dried in air at the ambient temperature. The solution was used to determine the effectiveness of substances incorporating.

The encapsulation efficiency was determined by Pharmacopoeia methods: piperazine and moxifloxacin on the spectrophotometer (Specord 210, Germany) at 268 nm and 295 nm, isoniazide by a bromatometric method [14].

The coating of capsules by polyelectrolytic multilayers was carried out by LbL-technique, consistently immersing them in water solution of a chitosan and in dextran sulphate solution in sodium chloride. After immersion in each polyelectrolyte capsules twice washed distilled water. This procedure was repeated by 5 or 10 times. Thus, 5 or 10 bilayers of oppositely charged polyelectrolytes have been formed.

Dzeta-potential of each polyelectrolytic layer was measured by dynamic laser light scattering method on the Malvern Zetasizer Nano ZS90 (Great Britain).

The surface morphology of the capsules was studied by scanning electronic microscopy on a low-vacuum raster electronic mi-

электронном микроскопе «JEOL» фирмы «JSM-6390 LV» (Япония).

Тесты *in vitro* на растворение и высвобождение препаратов из микрокапсул при разных значениях pH проводили в соответствии с требованиями [14], используя прибор «Тестер растворимости» (Erweka, Германия) с корзинкой. Объем среды растворения – 600 мл, температура среды растворения – $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – до 12 часов, повторность опытов 3 раза. Тесты проводились в среде желудка (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, pH=1,2) и кишечника (фосфатный буфер, pH=7,4). Концентрации пиразинамида, моксифлоксацина и изониазида определяли методом УФ-видимой спектроскопии при длине волны 268, 295 и 263 нм. Повторность всех количественных определений была трехкратной.

Результаты и обсуждение. Методом ионотропного гелеобразования получены микрокапсулы изониазида, пиразинамида и моксифлоксацина на основе биополимеров: геллана, пектина и альгината натрия. Получаются прозрачные микрокапсулы со средним диаметром 1,5-2,0 мм. Микрокапсулы на основе пектина получают неправильной вытянутой формы, остальные микрокапсулы правильной сферической формы примерно одинакового диаметра. Также установлено, что альгинатные микрокапсулы нужно получать при значении pH=5, при других значениях pH микрокапсулы оказались нестабильными. Визуально наблюдалось, что после покрытия мультислоями прозрачные микрокапсулы покрылись матовой пленкой. Нанесение каждого слоя подтверждалось измерением дзета-потенциала поверхности микрокапсулы. После нанесения хитозана, дзета-потенциал имеет положительный знак, после нанесения декстрансульфата или зудра-

croscope of “JEOL” of JSM-6390 LV (Japan).

In vitro drug release studies carried out according to Pharmacopoeia requirements [13], using the dissolution apparatus (Erweka, Germany) at temperature $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ and the rotation speed 100 rpm. The tests were performed at gastric pH (0.1N HCl, pH=1.2) and intestinal pH (phosphate buffer, pH=7.4). Pyrazinamide, moxifloxacin and isoniazide concentration were determined by UV-Visible spectrophotometric method at 268, 295 and 263 nm. All quantitative analyses were repeated 3 times.

Results and discussion. By the method of ionotropic gelation microcapsules of isoniazid, pyrazinamide, and moxifloxacin on the basis of biopolymers: gellan gum, pectin and sodium alginate were obtained. Transparent microcapsules with an average diameter of 1.5-2.0 mm were obtained. Microcapsules on the basis of pectin obtained irregular elongated shape. The remaining microcapsules are of spherical shape approximately the same diameter. It is found that alginate capsules need to be prepared only at pH =5, at other pH values the prepared capsules were unstable.

It was visually observed that after coating the transparent multilayer microcapsules covered with frosted film. The application of each layer was confirmed by measuring the Zeta potential of the surface of the microcapsules. After application of chitosan, Zeta potential is positive after deposition of

гита S дзета-потенциал имеет отрицательный знак.

На рисунке 1 представлены микрофотографии микрокапсулы, полученные на электронном микроскопе. Справа отчетливо видна граница между гелланом и полиэлектролитными мультислоями.

dextran sulfate or Eudragit's Zeta potential has a negative sign.

The microphotographs of the capsule are presented in the figure 1. On the right, the border between gellan and polyelectrolytic multilayers is clearly visible.

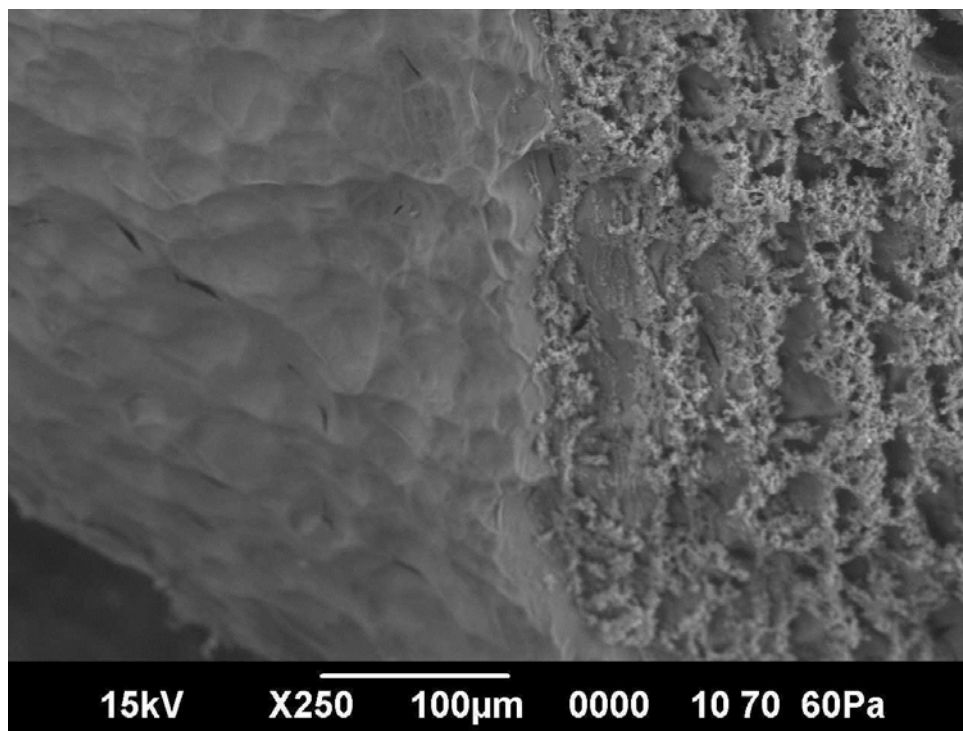


Рисунок 1 – Микрокапсулы геллан-изониазид, покрытые полиэлектролитными мультислоями из хитозана и декстрансульфата

Figure 1 – Gellan-isoniazide capsule is coated by polyelectrolytic multilayers of chitosan and dextran sulfate

Результаты определения эффективности включения препаратов в капсулы, приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, эффективность включения повышается с увеличением концентрации биополимера. Она увеличивается в ряду изониазид<пиразинамид<моксифлоксацин.

Исследования высвобождения препаратов из геллановых микрокапсул комбинации пиразинамида и моксифлоксацина в условиях, моделирующих среды желудочно-кишечного тракта человека показали, что в кислой среде при pH=1,2 (соответствует желудку) микрокапсулы не растворялись в течение суток.

Results of encapsulation efficiency determination are given in tab. 1.

As seen from the table 1, generally encapsulation efficiency increases with the increase of biopolymer concentration. Encapsulation efficiency increases among isoniazide<pyrazinamide<moxifloxacin.

Study of drugs (the combination of pyrazinamide and moxifloxacin) release from gellan microcapsules in conditions simulating the environment of the gastrointestinal tract showed that in acidic medium at pH=1,2 (corresponds to stomach) of the microcapsules did not dissolve during the 24 h.

Таблица 1 – Эффективность включения препаратов в микрокапсулы
Table 1 – The effectiveness of the inclusion of drugs encapsulation

Матрица капсулы / Capsule matrix	Эффективность включения лекарственных препаратов, % / Efficiency of drug encapsulation, %		
	Пиразинамид / Pyrazinamide	Моксифлоксацин / Moxifloxacin	Изониазид / Isoniazide
1% геллан / 1% gellan	22.67 ± 1.44	31.00 ± 2.49	26.33 ± 1.44
3% геллан / 3% gellan	25.00 ± 2.49	49.67 ± 1.44	22.00 ± 2.49
1% пектин / 1% pectin	17.00 ± 3.05	39.00 ± 2.49	35.33 ± 1.44
2% пектин / 2% pectin	46.33 ± 1.44	51.67 ± 1.44	35.67 ± 1.44
2% альгинат / 2% alginate	24.33 ± 4.54	30.07 ± 2.61	13.72 ± 4.41
3% альгинат / 3% alginate	26.53 ± 3.09	50.60 ± 1.64	19.43 ± 2.93

При pH=7,4 степень высвобождения препаратов из микрокапсул, без нанесенных мультислоев, составила за 4 часа около 30% активного ингредиента, за 8 часов около 50%, за 12 часов – более 80%. Пролонгация составила 12 часов, что обеспечивает присутствие терапевтических доз лекарственных препаратов в течение дня. Однако, такая степень пролонгации недостаточна, поскольку препараты токсичны. В случае микрокапсул, покрытых полиэлектролитными мультислоями (5/10 бислоев), при pH=7,4 наблюдалось более пролонгированное высвобождение: за 6 часов 30-34% активного вещества, за 12 часов – 50-55%, за 18 часов – более, чем 80-87%. Таким образом, в этом случае пролонгация составила более 18 часов, т.е. в 1,5 раза больше, чем без мультислоев. Пролонгация выше, чем больше бислоев.

Исходные активные ингредиенты пиразинамид, моксифлоксацин и изониазид быстро растворяются, всасываются в желудочно-кишечном тракте и выводятся из организма, поэтому больные вынуж-

At pH =7.4 extent of drug release (%) without coating polyelectrolytic multilayers has made of capsules in 4 hours about 30% of active agent, in 8 hours – about 50%, for 12 hours – more than 80% (pH =1,2, pH =4,5 and pH =6,8). Prolongation amounted to 12 hours. The drugs stated above are applied daily once a day. The therapeutic dose remains in an organism of patients within 12 hours. Prolongation of 12 hours provides presence of therapeutic doses within a day. However such extent of prolongation is insufficient for anti-tuberculosis drugs as they are very toxic. In case of the capsules coated with polyelectrolytic multilayers (5/10 bilayers of each polyelectrolyte) at pH =7.4 more prolonged release was observed: in 6 hours is released by 34/30% of active agent, in 12 hours – 55/50%, in 18 hours – more than 87/80%. In this case prolongation is over 18 hours, 1,5 times more, than without multilayers. The prolongation is longer if more number of bilayers.

Initial active ingredients pyrazinamide, moxifloxacin and isoniazide are quickly dissolved and quickly soaked up in gastro-

дены принимать их ежедневно. Разработанная нами пролонгированная форма препаратов может поддерживать терапевтическую концентрацию в организме более длительное время, что позволит уменьшить частоту приема препаратов и снизить их токсическое воздействие.

Заключение. Таким образом, проведено микрокапсулирование противотуберкулезных лекарственных препаратов биополимерами и полиэлектролитами последовательной адсорбцией противоположно заряженных полиэлектролитов из растворов с образованием полиэлектролитных мультислоев (так называемая техника LbL). Показана возможность использования для микрокапсулирования биоразлагаемых и биосовместимых полимеров. Данным методом можно добиться контролируемого высвобождения противотуберкулезных лекарственных препаратов в среде кишечника. Доказано, что полиэлектролитное микрокапсулирование позволяет получать пролонгированные формы противотуберкулезных препаратов для перорального применения.

Благодарности. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Республики Казахстан, грант №0794/ГФ4.

Библиографический список

1. WHO Global tuberculosis report 2015: URL: <http://who.int/tb/publications>. (дата обращения: 19. 02. 2016).
2. Pavlukhina S., Sukhishvili S. POLYMER ASSEMBLIES FOR CONTROLLED DELIVERY OF BIOACTIVE MOLECULES FROM SURFACES // *Adv Drug Deliv Rev*. 2011. Vol. 63. P. 822-836. DOI: 10.1016/j.addr.2011.03.017
3. Kaur Kirtipal, Gupta Anuj, R.K. Narang, R.S.R. Murthy. NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEMS: DESIRED FEAT FOR TUBERCULOSIS // *J. Adv. Pharm. Tech. Res.* 2010. Vol. 1. No. 2. P. 145-163.
4. Soike T., Streff A.K., Guan C., Ortega R., Tantawy M., Pino C., Shastri V.P. ENGINEER-

intestinal tract and also quickly removed from an organism. Therefore, patients are forced to accept them daily. The developed prolonged shape will be kept by therapeutic concentration a long time, so it is possible to reduce the frequency of drugs, using that will lead to decrease in toxic effects.

Conclusions. Thus, the microencapsulation of antituberculosis drugs with biopolymers and polyelectrolytes by sequential adsorption of oppositely charged polyelectrolytes from solution with of polyelectrolyte multilayers (the so-called LbL technique) formation was carried out. It is shown that the use of microencapsulation with biodegradable and biocompatible polymers. By this method it is possible to achieve a controlled release of antituberculosis drugs in the environment of the intestine. It is proved that the polyelectrolyte microencapsulation allows to obtain a prolonged form of anti-TB drugs for oral administration.

Acknowledgements. This study was performed with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, grant №0794/GF4.

References

1. WHO Global tuberculosis report 2015: URL: <http://who.int/tb/publications>. (19. 02. 2016)
2. Pavlukhina S., Sukhishvili S. POLYMER ASSEMBLIES FOR CONTROLLED DELIVERY OF BIOACTIVE MOLECULES FROM SURFACES. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011. Vol. 63. P. 822-836. DOI: 10.1016/j.addr.2011.03.017
3. Kaur Kirtipal, Gupta Anuj, R.K. Narang, R.S.R. Murthy. NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEMS: DESIRED FEAT FOR TUBERCULOSIS. *J. Adv. Pharm. Tech. Res.* 2010. Vol. 1. No. 2. P. 145-163.
4. Soike T., Streff A.K., Guan C., Ortega R., Tantawy M., Pino C., Shastri V.P. ENGINEERING A MATERIAL SURFACE FOR DRUG DELIVERY AND IMAGING USING LAYER-BY-LAYER ASSEMBLY OF FUNCTION-

- ING A MATERIAL SURFACE FOR DRUG DELIVERY AND IMAGING USING LAYER-BY-LAYER ASSEMBLY OF FUNCTIONALIZED NANOPARTICLES // *Advanced Materials*. 2010. Vol. 22. No. 12. P. 1392–1397. DOI:10.1002/adma.200903069
5. Garcia-Contreras L., Sethuraman V., Kazantseva M., Godfrey V., Hickey A.J. EVALUATION OF DOSING REGIMEN OF RESPIRABLE RIFAMPICIN BIODEGRADABLE MICROSPHERES IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN THE GUINEA PIG // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 58. 2006. P. 980-986. DOI: 10.1093/jac/dkl369
 6. Farnaz E., Mahdi H., Mazda R., Samadi N., Atyabi F., Dinarvand R. PREPARATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY EVALUATION OF RIFAMPICIN-LOADED POLY LACTIDE-CO-GLYCOLIDE NANOPARTICLES // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2007. Vol. 3. No. 2. P. 161-167. DOI: 10.1016/j.nano.2007.03.003
 7. Muthu M., Vetriselvan S., Narra Kishore Yadav, Raja MD, Senthil Kumar C., Mohamed Raffick M., Vignesh M., Selvakumar K., Joysa Ruby J., Parkavi V. PREPARATION AND EVALUATION OF ALGINATE/CHITOSAN PARTICULATE SYSTEM FOR RIFAMPICIN RELEASE // *International Journal of Pharmacy & Therapeutics*. 2012. V. 3. No. 2. P. 215-220.
 8. Anil Kumar K.N., Basu Ray S., Nagaraja V., Raichur Ashok M. ENCAPSULATION AND RELEASE OF RIFAMPICIN USING POLY(VINYL PYRROLIDONE)-POLY(-METHACRYLIC ACID) POLYELECTROLYTE CAPSULES // *Materials Science and Engineering*. Vol. 29. No. 8. 2009. P. 2508-2513. DOI: 10.1016/j.msec.2009.07.019
 9. Мустафин Р.И., Буховец А.В., Гарипова В.Р., Ситенков А.Ю., Шамсутдинова А.Р., Кеменова В.А., Ромбаут П., Ван ден Моотер Г. СПАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ НОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ EUDRAGIT® EPO/L100 ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ // *Хим.-фарм. журнал*. 2012. Т. 46. № 8. P. 42-46.
 10. Pandey R, Sharma A, Zahoor A, Sharma S, Khuller GK, Prasad B. POLY (D,L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) NANOPARTICLE-BASED INHALABLE SUSTAINED DRUG DELIVERY SYSTEM FOR EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS // *J. Antimicrob. Chemother.* 2003. Vol. 52. P. 981-986. DOI: 10.1093/jac/dkg477
 - ALIZED NANOPARTICLES. *Advanced Materials*. 2010. Vol. 22. No. 12. P. 1392–1397. DOI:10.1002/adma.200903069
 5. Garcia-Contreras L., Sethuraman V., Kazantseva M., Godfrey V., Hickey A.J. EVALUATION OF DOSING REGIMEN OF RESPIRABLE RIFAMPICIN BIODEGRADABLE MICROSPHERES IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN THE GUINEA PIG. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 58. 2006. P. 980-986. DOI: 10.1093/jac/dkl369
 6. Farnaz E., Mahdi H., Mazda R., Samadi N., Atyabi F., Dinarvand R. PREPARATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY EVALUATION OF RIFAMPICIN-LOADED POLY LACTIDE-CO-GLYCOLIDE NANOPARTICLES. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2007. Vol. 3. No. 2. P. 161-167. DOI: 10.1016/j.nano.2007.03.003
 7. Muthu M., Vetriselvan S., Narra Kishore Yadav, Raja MD, Senthil Kumar C., Mohamed Raffick M., Vignesh M., Selvakumar K., Joysa Ruby J., Parkavi V. PREPARATION AND EVALUATION OF ALGINATE/CHITOSAN PARTICULATE SYSTEM FOR RIFAMPICIN RELEASE. *International Journal of Pharmacy & Therapeutics*. 2012. V. 3. No. 2. P. 215-220.
 8. Anil Kumar K.N., Basu Ray S., Nagaraja V., Raichur Ashok M. ENCAPSULATION AND RELEASE OF RIFAMPICIN USING POLY(VINYL PYRROLIDONE)-POLY(-METHACRYLIC ACID) POLYELECTROLYTE CAPSULES. *Materials Science and Engineering*. Vol. 29. No. 8. 2009. P. 2508-2513. DOI:10.1016/j.msec.2009.07.019
 9. Mustafin R. I., Buhovec A. V., Garipova V. R., Sitenkov A.U., Shamsutdinova A.R., Kemenova V.A., Rombaut P., Van den Mooter G. SRAVNITELNAYA OCENKA NOVYH NOSITELEJ DLYA KONTROLIRUEMOJ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ EUDRAGIT® EPO/L100-55 INTERPOLYELECTROLYTE COMPLEXES]. *Xim.-pharm. Journal [Pharmaceutical Chemistry Journal]*. 2012. Vol. 46. No 8. P. 42-46. (In Russ.)
 10. Pandey R, Sharma A, Zahoor A, Sharma S, Khuller GK, Prasad B. POLY (D,L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) NANOPARTICLE-BASED INHALABLE SUSTAINED DRUG DELIVERY SYSTEM FOR EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003. Vol. 52. P. 981-986. DOI:10.1093/jac/dkg477
 11. Sabitha P., Vijaya Ratna J. and Ravindra Reddy K. DESIGN AND EVALUATION OF CONTROLLED RELEASE CHITOSAN-CALCI-

11. Sabitha P., Vijaya Ratna J. and Ravindra Reddy K. DESIGN AND EVALUATION OF CONTROLLED RELEASE CHITOSAN-CALCIUM ALGINATE MICROCAPSULES OF ANTI-TUBERCULAR DRUGS FOR ORAL USE // *Int. J. Chem. Technol. Res.* 2010. Vol. 2. No.1. P. 88-98.
12. Devi M. G., Dutta S., Al Hinai A. T., Feroz S. STUDIES ON ENCAPSULATION OF RIFAMPICIN AND ITS RELEASE FROM CHITOSAN-DEXTRAN SULFATE CAPSULES // *Korean Journal of Chemical Engineering.* 2015. Vol. 32. No. 1. P.118-124. DOI: 10.1007/s11814-014-0161-9
13. Балабушевич Н. Г., Изумрудов В.А., Ларионова Н.И. БЕЛКОВЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПОСЛОЙНОЙ АДсорбцией биополиэлектролитов (ОБЗОР) // *Высокомолекулярные соединения. Серия А.* 2012. Т. 54. № 7. С. 1116–1130.
14. Государственная Фармакопея Республики Казахстан: в 2 т. Алматы: «Жибек жолы», 2009. т. 2. 804 с.
- UM ALGINATE MICROCAPSULES OF ANTI-TUBERCULAR DRUGS FOR ORAL USE. *Int. J. Chem. Technol. Res.* 2010. Vol. 2. No.1. P. 88-98.
12. Devi M. G., Dutta S., Al Hinai A. T., Feroz S. STUDIES ON ENCAPSULATION OF RIFAMPICIN AND ITS RELEASE FROM CHITOSAN-DEXTRAN SULFATE CAPSULES. *Korean Journal of Chemical Engineering.* 2015. V. 32. No. 1. P.118-124. DOI: 10.1007/s11814-014-0161-9
13. Balabushevich N. G., Izumrudov V.A., Lari-onova N. I. BELKOVYE MIKROCHASTICY S KONTROLIRUEMOJ STABILNOSTYU POLUCHENNYE POSLOJNOJ ADSORBCIEJ BIOPOLIELEKTROLITOV OBZOR [PROTEIN MICROPARTICLES WITH CONTROLLED STABILITY PREPARED VIA LAYER-BY-LAYER ADSORPTION OF BIOPOLYELECTROLYTES]. *Vysokomolekul-yarnye soedineniya. Seriya a [Polymer Science. Series A].* 2012. Vol. 54. No. 7. P. 1116–1130. (In Russ.)
14. Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazahstan [State Pharmacopeia of the Republic of Kazakhstan]. V. 2. Almaty: Zhibek zholy. 2009. 804 p. (In Russ.)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

* * *

Мусабаева Бинур Хабасовна – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой химии и химических технологий Государственного университета имени Шакарима, г. Семей, Республика Казахстан. Область научных интересов: полимерные композиты, синтез и стандартизация наночастиц (химический синтез, восстановление солей металлов экстрактами растений – «зеленый синтез»), разработка противотуберкулезных препаратов. E-mail: kaf.him@post.semgu.kz

Мурзагулова Кунназ Баймухановна – доктор химических наук, профессор, вице-президент по науке и новым технологиям фармацевтической компании «Ромат», г. Павлодар, Республика Казахстан. Область научных интересов – органический синтез и поиск новых биологически активных соединений, разработка технологий субстанций и готовых форм лекарственных препаратов, нанотехнологии в фармацевтике, организация и мониторинг доклинических и клинических испытаний. E-mail: vpn@romat.kz и murzagulova@inbox.ru

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

* * *

Mussabayeva Binur Khabasovna – Candidate of Sciences (Chemistry), associate professor, head of Department of chemistry and chemical technology, Department of chemistry and chemical technology Shakarim State University, Semey, Republic of Kazakhstan. Research interests: polymer composites, synthesis and standardization of nanoparticles, development of anti-tuberculosis drugs (chemical synthesis, recovery of salts of metals by plant extracts – the “green synthesis”). E-mail: kaf.him@post.semgu.kz

Murzagulova Kunnaz Baimuhanovna – Doctor of Sciences (Chemistry), professor. Vice-president for science of the company “Romat”, Pavlodar, Republic of Kazakhstan, Research interests: organic synthesis and search of new biologically active compounds, development of technology of active substance and finished pharma product, nanotechnologies in pharmaceutical industry, organization and control of pre-clinical and clinical trials. E-mail: vpn@romat.kz, murzagulova@inbox.ru

Ким Марина Емельяновна – кандидат фармацевтических наук, вице-президент компании «Ромат», Республика Казахстан, г. Павлодар. Область научных интересов – разработка и коммерциализация лекарственных препаратов.

Изумрудов Владимир Алексеевич – доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры высокомолекулярных соединений Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия. Область научных интересов – синтез и свойства полиэлектролитов, структура и свойства полиэлектролитных комплексов и композиций на их основе.

Арипжанова Зухра Жумабековна – магистр химии, научный сотрудник кафедры химии и химических технологий Государственного университета имени Шакарима, г. Семей, Республика Казахстан. Область научных интересов – полимерные композиты, синтез и стандартизация наночастиц.

Для цитирования: Мусабаева Б.Х., Мурзагулова К.Б., Ким М.Е., Изумрудов В.А., Арипжанова З.Ж. ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОКАПСУЛ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРОВ И ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ. *Фармация и фармакология*. 2017;5(2):164-176. DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-164-176

Поступила в редакцию: 28.02.2017

Принята к печати: 03.04.2017

Kim Marina Emelyanovna – Candidate of Sciences (Pharmacy), Vice-president of the “Romat” company, Republic of Kazakhstan, Pavlodar. Research interests – development and commercialization of drugs.

Izumrudov Vladimir Alexeevich – Doctor of Science (Chemistry), professor, Leading researcher of the Department of high molecular compounds, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. Research interests – synthesis and properties of polyelectrolytes, structure and properties of polyelectrolyte complexes and compositions on their basis.

Aripzhanova Zuhra Zhumabekovna – Master of Chemistry, Researcher of Department of chemistry and chemical technology of Shakarim State University, Semey, Republic of Kazakhstan. Research interests – polymer composites, synthesis and standardization of nanoparticles.

For citation: Musabayeva B.H., Murzagulova K.B., Kim M.E., Izumrudov V.A., Aripzhanova Z.Zh. ENCAPSULATION OF ANTITUBERCULAR DRUGS BY BIOPOLYMERS AND POLYELECTROLYTE MULTILAYERS. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(2):164-176. (In Russ.) DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-164-176

Received: 28.02.2017

Accepted for publication: 03.04.2017