

УДК 615.453.42

## ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ И БАЗОВОГО СОСТАВА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА «БИОМАЙРИН»

*Н.Э. Маматмусаева, Ш.А. Шомуратов, Б.Т. Сагдуллаев, А.С. Тураев*

Лаборатория химии полисахаридов института биоорганической химии Академии Наук,  
100125, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83  
E-mail: erkinova81@mail.ru

Применяемые в настоящее время для лечения туберкулеза низкомолекулярные синтетические лекарства высокотоксичные и не обладают способностью избирательно проникать в фагоциты, к тому же быстро выводятся из организма, не обеспечивая пролонгированного действия. Для решения существующей проблемы применены современные методы модифицирования свойств биологически активных соединений совместным синтезом антибиотика с высокомолекулярными соединениями путем включения в полимеры-носители противотуберкулезные препараты, что позволило целенаправленно изменить их физико-химические и медико-биологические свойства. **Цель работы** – оценка технологических свойств субстанции комбинированного противотуберкулезного препарата «Биомайрин» и разработка готовой лекарственной формы препарата. **Материалы и методы.** В качестве объекта исследования использована субстанция оригинального лекарственного препарата «Биомайрин», полученная на основе высокомолекулярных соединений и синтетических противотуберкулезных препаратов методом молекулярного конструирования. **Результаты и обсуждение.** Показаны результаты сопоставительного анализа технологических свойств субстанции биомайрин и приготовленных масс с добавлением различных антифрикционных веществ. Введение антифрикционных веществ улучшало технологические свойства субстанции. В результате величина угла естественного откоса снижалась с 42,7 до 31–39°, а сыпучесть возрастала до 2,6–3,6 г/с. **Заключение.** Таким образом, было исследовано влияние различных антифрикционных веществ на технологические свойства субстанции противотуберкулезного препарата «Биомайрин», что позволило разработать оптимальный состав и готовую лекарственную форму.

**Ключевые слова:** противотуберкулезные препараты, биомайрин, технологические свойства субстанции, антифрикционные вещества, твердая готовая лекарственная форма

## STUDY OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF SUBSTANCE AND BASIC COMPOSITION FOR OBTAINING THE DRUG PRODUCT OF “BIOMAYRIN”

*N.E. Mamatmusaeva, Sh.A. Shomuratov, B.T. Sagdullaev, A.S. Turaev*

Laboratory of polysaccharides chemistry of bioorganic chemistry institute of the Academy of Sciences,  
83, Mirzo Ulugbek Str., Tashkent city, Republic of Uzbekistan, 100125  
E-mail: erkinova81@mail.ru

The low-molecular synthetic drugs, used for the treatment of tuberculosis nowadays, are highly toxic and do not have the ability to selectively penetrate into phagocytes; besides, they are quickly removed from the body without providing a prolonged action. To solve the existing problem, modern methods of modifying the properties of biologically active compounds by joint synthesis of antibiotic with high-molecular compounds, by incorporating antituberculosis drugs into the carrier polymers have been applied. These methods have made it possible to purposefully change their

### Для цитирования:

Маматмусаева Н.Э., Шомуратов Ш.А.,  
Сагдуллаев Б.Т., Тураев А.С.  
ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ  
СУБСТАНЦИИ И БАЗОВОГО СОСТАВА  
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
ФОРМЫ ПРЕПАРАТА «БИОМАЙРИН».  
Фармация и фармакология. 2017;5(6):532-542.  
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-6-532-542  
© Маматмусаева Н.Э., Шомуратов Ш.А.,  
Сагдуллаев Б.Т., Тураев А.С., 2017

### For citation:

Mamatmusaeva N.E., Shomuratov Sh.A.,  
Sagdullaev B.T., Turaev A.S.  
STUDY OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES  
OF SUBSTANCE AND BASIC COMPOSITION  
FOR OBTAINING THE DRUG PRODUCT  
OF “BIOMAYRIN”.  
Pharmacy & Pharmacology. 2017;5(6):532-542. (In Russ.)  
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-6-532-542

physical-chemical and medical-biological properties. **The aim** of the work is to evaluate the technological properties of the substance of the combined anti-tuberculosis drug "Biomayrin" and to work out its drug product. **Materials and methods.** The object of the study was the substance of the original medicinal preparation "Biomayrin", obtained on the basis of high molecular compounds, and synthetic antituberculosis drugs by the molecular design method. **Results and discussion.** The results of the comparative analysis of technological properties of the biomayrin substance and the prepared capsular masses with the addition of various antifriction agents are shown in the article. The introduction of antifriction agents greatly improved the technological properties of the substance. As a result, the angle of the natural slope decreased from 42.7° to 31–39°, and the flowability increased to 2.6–3.6 g/s. **Conclusion.** Thus, the influence of various antifriction agents on the technological properties of the substance of the anti-tuberculosis drug "Biomayrin" was investigated, which allowed to work out the optimal composition of the drug product.

**Keywords:** anti-tuberculosis drugs, biomayrin, technological properties of the substance, antifriction substances, solid drug product

**Введение.** В последнее время во всем мире участились случаи туберкулеза, что, в первую очередь, связано с массовой неконтролируемой миграцией населения стран с менее развитой инфраструктурой в развитые [1].

Туберкулез относится к наиболее тяжелым внутриклеточным инфекциям, вызванным палочками *Mycobacterium tuberculosis*. Бесконтрольность эпидемиологического неблагополучия также обусловлена элементарным отсутствием эффективных лекарственных средств для борьбы с этим заболеванием. Применяемые в настоящее время для лечения туберкулеза низкомолекулярные синтетические лекарства высокотоксичны и не обладают способностью избирательно проникать в фагоциты (пожиратели клеток), содержащие возбудитель туберкулеза, к тому же быстро выводятся из организма, не обеспечивая пролонгированного действия, так как они оказывают лишь действие на внеклеточные возбудители туберкулеза [1, 2].

Поэтому при лечении и для поддержания постоянной терапевтической концентрации противотуберкулезных препаратов (ПТП) в крови больных требуется многократное введение ПТП, что зачастую сопровождается развитием тяжелых токсико-аллергических реакций, приводящих к отказу от терапии или нарушению режимов приемов лекарства. К тому же, регулярный прием противотуберкулезных препаратов в большой дозировке приводит к развитию множественной лекарственной устойчивости [3, 4].

Наиболее высокой активностью по отношению к микобактериям туберкулеза обладают изониазид и рифампицин. Поэтому стратегия современной химиотерапии для пациентов с впервые выявленным туберкулезом строится на использовании сочетания именно этих препаратов. Однако, комбинирование изониазида и рифампицина с другими ПТП (пиразинамид, стрептомицин и этамбутол) позволяет достичь положительных результатов при лечении для большинства пациентов. Наряду с комбинацией монокомпонентных средств, применяются комбинированные ПТП, представляющие собой различные схемы лечения препаратами I ряда. На основе противотуберкулезных средств первого поколения – ряд изониазида, этамбутола, рифампицин, был разработан препарат «Майрин», обладающий высокой эффективностью.

Однако, препарат обладает высокой токсичностью и рядом побочных эффектов (снижение остроты зрения, периферическая нейропатия, головная боль, бессонница, помрачение сознания, галлюцинации, тошнота и др.) [5].

На современном этапе стратегическим направлением фармацевтики является создание новых противотуберкулезных препаратов, позволяющих снизить как разовую, так и суточную терапевтические дозы, что будет способствовать снижению нагрузки на организм больного и минимизировать их побочное действие. Для решения существующей проблемы применены современные методы модифицирования свойств биологически активных соединений совместным синтезом антибиотика с высокомолекулярными соединениями путем включения в полимеры-носители противотуберкулезные препараты, что позволило целенаправленно изменить их физико-химические и медико-биологические свойства. Используя данный подход, в создании модифицированных препаратов можно в значительной мере оптимизировать фармакокинетику и биодоступность традиционных противотуберкулезных препаратов, а также скорректировать их некоторые свойства [6–9].

На основе различных биоразлагаемых и биосовместимых полимеров были разработаны лекарственные формы моксифлоксацина, спрофлоксацина, ломефлоксацина и гатифлоксацина. Были получены наночастицы рифампицина и гатифлоксацина на основе полимера *Eudragit RL* в лабораторных условиях на основе сополимеров молочной и гликолевой кислоты, где была показана эффективная сорбция лекарственного вещества на полимере; продемонстрирована возможность регуляции размера частиц посредством изменения технологических параметров получения лекарственной формы.

На сегодняшний день наиболее эффективным противотуберкулезным препаратом считается комбинированный препарат «Майрин», где основными действующими веществами являются изониазид, рифампицин, этамбутол, но в некоторых комбинациях еще имеется пиразинамид, который выпускается под названиями АКТ-4, Зукок, Зукок Е, Зукок Плюс, Изозид комп 300 мг-Н, Изокомб, Изопродан, Комбитуб, Майрин-П, Протиокомб, Ломикокомб и др. Состав одной таблетки «Майрин»: этамбутола гидрохлорида

– 300 мг, рифампицина – 150 мг и изониазида – 75 мг. Суточная доза составляет 3–5 таблеток в день [1, 5, 10].

Противотуберкулезный препарат комбинированного действия «Биомайрин» был разработан в Институте биоорганической химии АН РУз путем химического связывания гидразида изоникотиновой кислоты с модифицированным диальдегидом полигалактуроновой кислоты с последующим включением этамбутола и рифампицина в макромолекулу посредством ионной связи [11, 12].

Сочетание изониазида, этамбутола и рифампицина вдоль цепи модифицированных полисахаридов позволило создать препарат, в котором не только сочетаются свойства этих препаратов, но и проявляются новые свойства за счет его макромолекулярной природы – пролонгированное действие, мембранотропность, изменение активности, возможно синергетическое действие и др. Создание комбинированного препарата макромолекулярной природы «Биомайрин» за счет увеличения активности (при меньшем содержании отдельно взятых препаратов в макромолекуле) и широты фармакологического действия приводит к значительному уменьшению побочных действий [13].

**Целью** настоящей работы является разработка готовой лекарственной формы комбинированного противотуберкулезного препарата «Биомайрин».

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования использована субстанция оригинального лекарственного препарата «Биомайрин», полученная на основе высокомолекулярных соединений и синтетических противотуберкулезных препаратов методом молекулярного конструирования.

Количественное содержание изониазида, этамбутола и рифампицина в субстанции биомайрин и исследованных образцах определяли спектрофотометрическим методом [12]. По результатам валидационной оценки спектрофотометрической методики содержание в субстанции: изониазида было  $15 \pm 3$  масс.%, рифампицина  $17 \pm 3$  масс.% и этамбутола  $15 \pm 3$  масс.%.

Определение технологических параметров субстанции и исследуемых образцов (фракционное распределение частиц по размерам, насыпная плотность, угол естественного откоса, сыпучесть, коэффициент сжатия, прессуемость и остаточная влажность) проводили согласно методикам, изложенным в ГФ XIII [13].

Форму частиц субстанции определяли с помощью электронного микроскопа *Leica Icc 50* с объективом 10x10/0.22. Для этого небольшое количество исследуемой субстанции (не менее 5 мг) помещали на предметное стекло микроскопа. Затем предметное стекло устанавливали на штатив микроскопа, настраивали

фокусировку микроскопа до получения четкого изображения и делали снимок с помощью цифровой камеры.

Ранее в работе Шомуротова Ш.А., Ахмедова О.Р. и Тураева А.С. [14] сообщалось, что оптимальное соотношение действующих веществ на 100 мг таблеточной массы препарата «Биомайрин» было следующим:

Субстанция изониазида –  $15,0 \text{ мг} \pm 3\%$ ;  
Субстанция рифампицина –  $17,0 \text{ мг} \pm 3\%$ ;  
Субстанция этамбутола –  $15,0 \text{ мг} \pm 3\%$ ;  
Полигалактуроновая кислота – 53,0 мг.

Нами экспериментально было установлено, что суточная доза препарата для обеспечения необходимого терапевтического эффекта должна быть не менее 600 мг подобранной нами смеси вышеуказанных веществ [13]. Поэтому количество субстанций изониазида составило  $90,0 \text{ мг} \pm 3\%$ , рифампицина –  $102,0 \text{ мг} \pm 3\%$ , этамбутола –  $90,0 \text{ мг} \pm 3\%$ , полигалактуроновой кислоты – 318,0 мг соответственно.

При разработке готовых лекарственных форм перед разработчиками стоит задача по созданию качественного продукта, имеющего наименьшую себестоимость. На качество и стоимость готового продукта оказывает свое влияние как разработанный состав, включающий различные вспомогательные вещества, так и выбранный способ получения готовой лекарственной формы.

**Результаты и обсуждение.** Наиболее простой и дешевой технологией получения твердых лекарственных форм является способ прямого прессования таблеток или капсулирование субстанции без добавления вспомогательных веществ. Для оценки возможности прямого прессования исследуемой массы нами были изучены технологические характеристики субстанции биомайрин, такие как фракционный состав, насыпная плотность, угол естественного откоса, сыпучесть, коэффициент сжатия и прессуемость массы. Полученные результаты представлены в таблице 1.

На основании результатов изучения технологических свойств субстанции биомайрин (табл. 1) можно сделать вывод, что величина ее технологических параметров, таких как насыпная плотность (свободная и с уплотнением), коэффициент сжатия и прессуемость субстанции позволяют получать готовый продукт (таблетки и/или капсулы) без добавления вспомогательных веществ. Однако, значение сыпучести субстанции при вибрации находится на минимальном уровне, а сыпучесть без вибрации не удалось определить, к тому же величина угла естественного откоса оказалась выше рекомендуемого значения, что указывает на необходимость улучшения технологических свойств субстанции.

Таблица 1 – Результаты исследования технологических свойств субстанции биомайрин

№	Изученные показатели	Числовые показатели		Соответствие нормативным данным
		экспериментально установленные	нормативные данные	
1.	Внешний вид	порошок темно-оранжевого цвета	порошок темно-оранжевого цвета	соответствует
2.	Фракционный состав, мкм, %: +500 -500 +300 -300 +200 -200 +150 -150 +100 -100	- 19,2 22,8 27,2 25,0 4,6	-	-
3.	Насыпная плотность (свободно насыпанная), кг/м <sup>3</sup>	688	> 600	соотв.
4.	Насыпная плотность (с уплотнением), кг/м <sup>3</sup>	870	> 600	соотв.
5	Угол естественного откоса, градус	42,7	20,0–40,0	не соотв.
6	Сыпучесть (при вибрации), г/с	3,1	3,0–6,5 (удов.)	соотв.
7	Сыпучесть (без вибрации), г/с	не удается определить	3,0–6,5 (удов.)	не соотв.
8	Коэффициент сжатия	2,95	>2,0	соотв.
9	Прессуемость массы, г/мм	1,66	>1,0	соотв.
10	Остаточная влажность, %	4,8	не более 5,0	соотв.

Из-за несоответствия вышеупомянутых технологических свойств субстанции рекомендуемым значениям, готовая твердая лекарственная форма не может быть получена без добавления вспомогательных компонентов. Что было также экспериментально подтверждено в результате прессования на лабораторном гидропрессе при давлении 120 МПа экспериментальных образцов таблеток (масса 0,5 г и диаметр 11 мм). Полученные образцы таблеток не отвечали требованиям показателя «прочность на излом» и однородность дозирования. К тому же в процессе прессования субстанция чрезмерно прилипала к пуансонам. Дополнительное опудривание матрицы стеаратом кальция (скользящее вещество) позволило лишь получить спрессованные таблетки, однако, данные таблетки были непрочными и легко крошились.

В результате первой серии экспериментов было выявлено, что из-за недостаточных технологических

характеристик субстанции биомайрин, чистая субстанция не пригодна для получения твердой готовой лекарственной формы препарата без добавления вспомогательных веществ.

Принимая во внимание тот факт, что форма и размер частиц субстанции также может оказывать свое влияние на технологические свойства порошков, мы провели изучение формы частиц субстанции. Исследование позволило установить, что частицы исследуемой субстанции имели смешанную форму (пластинки и палочки) (рис. 1).

Из литературных источников известно [15, 16], что частицы пластинчатой формы обладают меньшей сыпучестью и меньшим насыпным объемом, чем равносторонние частицы, а порошки в виде палочек характеризуются как не обладающие хорошей сыпучестью, что и объясняло неоднородность дозирования порошка в матрицу пресс-инструмента и неоднородность таблеток по массе.

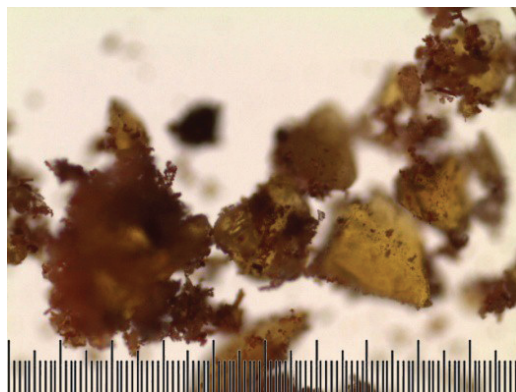


Рисунок 1 – Снимок субстанции биомайрин с использованием микроскопа с увеличением в 10x10 размере



Как отмечалось ранее, согласно экспериментальным данным, приведенным в таблице 1, технологические свойства субстанции препарата не соответствовали предъявляемым требованиям (угол естественного откоса – 42,7; сыпучесть при вибрации -3,1; сыпучесть без вибрации – не удалось определить). Для их улучшения, т.е. снижения нежелательного воздействия имеющейся формы частиц субстанции и увеличения ее сыпучести, мы изучили влияние различных антифрикционных веществ на технологические свойства полученных масс (стеарат кальция, стеариновая кислота,

картофельный крахмал, тальк, аэросил и ПЭО-4000 полиэтилен оксид). Количество добавляемых нами антифрикционных веществ было в соответствии с допустимыми требованиями [17-19] и соответствовало ранее полученной априорной информации.

Так, в таблице 2 представлен количественный состав наиболее перспективных образцов масс, полученных при добавлении в субстанцию биомайрина (смесь изониазида, рифампицина, этамбутола и полигалактурановой кислоты) различных антифрикционных веществ.

Таблица 2 – Образцы полученных составов препарата «Биомайрин»

Компоненты, мг	Количественное содержание компонентов, в мг *						
	1	2	3	4	5	6	7
Субстанция биомайрин	600	600	600	600	600	600	600
Крахмал	-	-	-	-	-	12,0	-
Тальк	6,0	-	-	-	-	9,0	-
Кальция стеарат	-	-	-	6,0	12,0	-	-
Аэросил	-	6,0	-	-	-	-	-
ПЭО-4000	-	-	18,0	-	-	-	-
Стеариновая кислота	-	-	-	-	-	-	6,0
Общая масса, мг	606,0	604,0	618,0	606,0	612,0	621,0	608,0

\* Количественное содержание вспомогательных веществ было выбрано на основании предварительной серии экспериментов

В таблице 3 представлены технологические показатели экспериментальных образцов субстанции

биомайрин с антифрикционными веществами при различной концентрации.

Таблица 3 – Результаты исследования технологических свойств экспериментальных образцов препарата «Биомайрин»

№	Изученные показатели	Образец						
		1	2	3	4	5	6	7
1	Насыпная плотность (свободно насыпанная), кг/м <sup>3</sup>	687	685	675	690	695	670	689
2	Насыпная плотность (с уплотнением), кг/м <sup>3</sup>	865	850	830	886	893	871	884
3	Угол естественного откоса, градус	37–39	37–39	38–40	31–32	31–32	36–37	31–32
4	Сыпучесть (при вибрации), г/с	3,5	3,9	3,4	5,3	5,4	4,3	5,3
5	Сыпучесть (без вибрации), г/с	2,6	3,2	2,9	3,4	3,6	3,2	3,4
6	Коэффициент сжатия	2,95	2,95	2,95	2,95	2,95	2,95	2,95
7	Прессуемость массы, г/мм	1,66	1,66	1,66	1,66	1,66	1,66	1,66
8	Остаточная влажность, %	4,8	4,7	4,7	4,7	4,8	4,8	4,9

Как можно наблюдать из полученных экспериментальных результатов (табл. 3), добавление антифрикционных веществ приводило к повышению насыпной плотности и сыпучести образцов, а угол естественного откоса у образцов снижался, что указывало на существенное улучшение свойств прессуемой массы. На величину коэффициента сжатия и прессуемость массы добавление антифрикционных веществ не оказывало влияния.

По эффективности, использованные антифрикционные вещества располагались в следующей последовательности: кальция стеарат/стеариновая кислота – крахмал – аэросил – полиэтиленоксид-4000 – смесь крахмала и талька.

Из разработанных составов препарата наиболее

оптимальными являются образцы 4, 5 и 7. При получении данных образцов нами были использованы стеарат кальция (образец 4 и 5) и стеариновая кислота (образец 7).

Из литературных источников известно, что соли стеариновой кислоты более устойчивы по сравнению с самой кислотой [20]. В связи с этим, выбор был остановлен на стеарате кальция.

Показатели для образцов 4 и 5 существенно не отличались, хотя для получения образца 5 используется двойное количество кальция стеарата. Поэтому для исключения необоснованного расхода антифрикционного вещества и, принимая во внимание тот факт, что при увеличении содержания антифрикционного вещества ухудшается распадаемость готового лекарственного

средства, в качестве оптимального нами был выбран стеарат кальция в концентрации 1% от общей массы.

Как отмечалось ранее, разовая доза активных веществ препарата «Биомайрин» составляет 600 мг. При получении готовой лекарственной формы препарата в виде таблеток, их средняя масса и размер с учетом необходимости добавления вспомогательных веществ (антифрикционных, связывающих, разрыхляющих и др.) будет слишком большой. И поэтому полученные таблетки будут неудобны к применению.

А при изготовлении препарата в виде капсул из вспомогательных веществ будет добавляться только стеарат кальция в количестве 1%. Масса заполняемого вещества, в этом случае, составит всего лишь 606 мг, для упаковки чего достаточно использование

капсул №0. К тому же при изготовлении капсульной лекарственной формы будут исключены некоторые технологические стадии, такие как увлажнение, гранулирование, сушка, прессование, что позволит снизить себестоимость готового препарата. В связи с чем, в качестве оптимальной выбор пал на капсульную готовую лекарственную форму препарата «Биомайрин» со средней массой – 606 мг.

**Заключение.** Таким образом, было исследовано влияние различных антифрикционных веществ на технологические свойства субстанции противотуберкулезного препарата «Биомайрин», что позволило разработать оптимальный состав и готовую лекарственную форму в виде капсул №0 со средней массой 606 мг.

**Introduction.** Recently, the number of cases of tuberculosis has increased globally, primarily due to uncontrolled mass migration of the population of the countries with less developed infrastructure into the developed ones [1].

Tuberculosis refers to the most severe intracellular infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* bacillus. The lack of control over epidemiological problems is also due to the lack of effective medicines to fight this disease. The low-molecular synthetic drugs, currently used for the treatment of tuberculosis, are highly toxic and do not have the ability to selectively penetrate into phagocytes (cell-eaters) containing the causative agent of tuberculosis. They are quickly removed from the body without providing a prolonged action, since they have only an effect on extracellular pathogens of tuberculosis [1, 2].

Therefore, in the treatment and maintenance of a constant therapeutic concentration of anti-tuberculosis drugs (ATD) in the blood of patients, repeated administration of antituberculosis drugs is required, which is often accompanied by the development of severe toxic-allergic reactions leading to withdrawal of therapy or disruption of drug regimens. In addition, a regular use of antituberculous drugs in a large dosage leads to the development of multiple drug resistance [3, 4].

The highest activity against mycobacteria of tuberculosis is isoniazid and rifampicin. Therefore, the strategy of modern chemotherapy for patients with newly diagnosed tuberculosis is based on using a combination of these drugs. However, the combination of isoniazid and rifampicin with other ATD (pyrazinamide, streptomycin and ethambutol) allows to achieve positive results in treatment for the majority of patients. Along with a combination of monocomponent agents, combined ATD are used, representing different regimens for treatment with drugs of the first series. Based on the first-generation antituberculosis drugs – a series of isoniazid, ethambutol, rifampicin – “Mayrin”, the preparation of high efficiency, was worked out. However, the drug has high toxicity and a number of side effects (decreased visual sharpness, peripheral neuropathy, headache, insomnia, confusion, hallucinations, nausea, etc.) [5].

At the present stage, the strategic direction of phar-

maceutics is the creation of new anti-tuberculosis drugs that can reduce both single and daily therapeutic doses, which will reduce the burden on the patient's body and minimize their side effects. To solve the existing problem, modern methods of modifying the properties of biologically active compounds by joint synthesis of antibiotic with high-molecular compounds, by incorporating antituberculosis drugs into the carrier polymers, have been used, which has made it possible to purposefully change their physical-chemical and medical-biological properties. Using this approach to create modified drugs, it is possible to optimize the pharmacokinetics and bioavailability of traditional antituberculosis drugs to a significant extent, as well as to adjust some of their properties [6–9].

Based on various biodegradable and biocompatible polymers, the drug forms of moxifloxacin, pro-floxacin, lomefloxacin and hatifloxacin have been developed. Rifampicin and hatifloxacin nanoparticles were prepared on the basis of Eudragit RL polymer in laboratory conditions, based on copolymers of lactic and glycolic acid, where effective sorption of the drug substance on the polymer was shown and the possibility of regulating the particle size by changing the technological parameters of the preparation of a dosage form was demonstrated.

Nowadays, “Mayrin”, a combined preparation, is considered the most effective antituberculous drug where the main active substances are isoniazid, rifampicin, ethambutol, while in some combinations there is still pyrazinamide, which is produced under the names AKT-4, Zukox, Zukox E, Zukox Plus, Isozid Comp 300 mg-H, Isocomb, Isoprodian, Combitub, Mayrin-P, Prothiocomb, Lomikomb, etc. The composition of one “Mayrin” tablet is: ethambutol hydrochloride 300 mg, rifampicin 150 mg and isoniazid 75 mg. The daily dose is 3-5 tablets per day [1, 5, 10].

The anti-tuberculosis preparation of the combined action “Biomayrin” was developed at the Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of Uzbekistan, by chemical binding of isonicotinic acid hydrazide with the modified dialdehyde of polygalacturonic acid, followed by the incorporation of ethambutol and rifampicin into the macromolecule through ionic bonding [11, 12].

The combination of isoniazid, ethambutol and rifampicin along the chain of modified polysaccharides allowed to create a drug in which not only the properties of these preparations combine, but new properties are manifested due to their macromolecular nature – a prolonged action, membrane-tropicity, activity change, probably, synergistic action, etc. A combined preparation of macromolecular nature “Biomayrin” results in a substantial reduction of side effects due to the increase in activity (with a smaller content of separately taken drugs in the macromolecule) and latitudes of pharmacological action [13].

**The aim** of this work is to develop the ready-made dosage form of the combined anti-tuberculosis drug “Biomayrin”.

**Materials and methods.** The substance of the original medicinal preparation “Biomayrin”, obtained on the basis of high-molecular compounds and synthetic anti-tuberculosis drugs by the molecular design method, was the object of the study.

The quantitative content of isoniazid, ethambutol and rifampicin in the biomayrin substance has been determined in the studied samples by the spectrophotometric method [12]. According to the results of the validation of the spectrophotometric procedure, the contents of isoniazid, rifampicin and ethambutol in the substance were the following: isoniazid was  $15 \pm 3$  wt %, rifampicin –  $17 \pm 3$  wt % and ethambutol –  $15 \pm 3$  wt %.

Determination of the technological parameters of the substance and capsular masses was carried out according to the methods described in the SP XIII [13].

The shape of the substance particles was determined using a *Leica Icc 50* electron microscope with a 10x10 / 0.22 objective. These lens have the greatest field of view and are mainly used as a finder for preliminary inspection of particles and selection of areas for a more detailed

study. A small amount of the tested substance (not less than 5 mg) was placed on a microscope slide. Then, the slide was mounted on a microscope tripod, the microscope was focused until a clear image was obtained, and the picture was taken with a digital camera.

Earlier in the paper by Shomuratov Sh.A, Akhmedov O.R. and Turaev A.S. [14] it was reported that the optimal ratio of active ingredients per 100 mg of tablet weight of the “Biomayrin” preparation was as follows:

- The isoniazid substance –  $15.0 \text{ mg} \pm 3\%$ ;
- The substance of rifampicin –  $17.0 \text{ mg} \pm 3\%$ ;
- The substance of ethambutol –  $15.0 \text{ mg} \pm 3\%$ ;
- Polygalacturonic acid – 53.0 mg.

We have experimentally ascertained that the daily dose of the drug to provide the necessary therapeutic effect should be at least 600 mg of the selected mixture of the substances mentioned above [13]. Therefore, the quantity of isoniazid substances was  $90.0 \text{ mg} \pm 3\%$ , rifampicin –  $102.0 \text{ mg} \pm 3\%$ , ethambutol –  $90.0 \text{ mg} \pm 3\%$ , polygalacturonic acid – 318.0 mg, respectively.

When developing drug products, the developers are faced with the task of creating a quality product at the lowest cost. The quality and cost of the drug product has its influence on both – the developed composition, which includes various auxiliary substances, and the chosen method of obtaining the drug product.

**Results and discussion.** The simplest and cheapest technology for the preparation of solid dosage forms is the method of direct compression of tablets without the addition of auxiliary substances. To assess the possibility of direct pressing of the investigated mass, we studied the technological characteristics of biomayrin substance such as fractional composition, bulk density, the angle of the natural slope, flowability, compression ratio and mass compressibility. The results are shown in Table 1.

**Table 1 – Study results of biomayrin substance technological properties**

№	The studied indicators	Numerical indicators		Correspondence to normative data
		Experimentally ascertained	Normative data	
1	Appearance	Powder of dark-orange color	Powder of dark-orange color	Corresponds
2	Fractional composition, MCM, %: +500 -500 +300 -300 +200 -200 +150 -150 +100 -100	– 19.2 22.8 27.2 25.0 4.6	–	–
3	Bulk density (freely poured), kg/m <sup>3</sup>	688	> 600	Corresponds
4	Bulk density (with compaction), kg/m <sup>3</sup>	870	> 600	Corresponds
5	Angle of natural slope, degree	42.7	20.0–40.0	Does not correspond
6	Flowability (in vibration), g/s	3.1	3.0–6.5 (sat.)	Corresponds
7	Flowability (without vibration), g/s	Not possible to determine	3.0–6.5 (sat.)	Does not correspond
8	Pressure coefficient	2.95	>2.0	Corresponds
9	Compressibility of mass, g/mm	1.66	>1.0	Corresponds
10	Residual moisture, %	4.8	Not more than 5.0	Corresponds

Based on the results of the study of the technological properties of the biomayrin substance itself (Table 1), it can be concluded that the value of the technological parameters of the substance, such as bulk density (free and compacted), the compression ratio and the compressibility of the substance make it possible to obtain the finished product (tablet and / or capsule form) without the addition of excipients. However, the value of flowability of the substance under vibration is at the minimum level, and the flowability without vibration could not be determined, besides, the magnitude of the angle of the natural slope was higher than the recommended value, which indicates the necessity to improve the technological properties of the substance.

Due to the discrepancy of certain technological properties of the pure substance with the recommended values, the solid drug product cannot be obtained without the addition of auxiliary components.

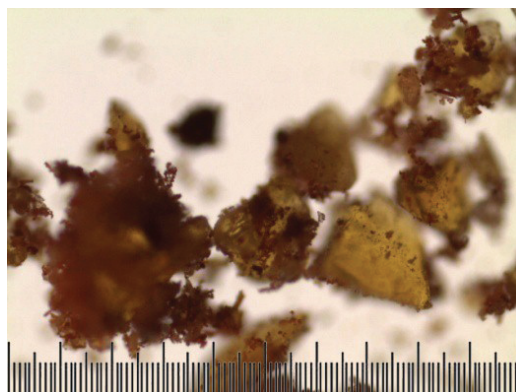
This was also experimentally confirmed by pressing the experimental samples of tablets (weight 0.5 g and diameter 11 mm) on a laboratory hydropressure at the pressure of 120 MPa. The obtained samples of tablets did not meet the requirements of the indicator “breaking strength” and homogeneity of dosing. Besides, in the process of

pressing, the substance excessively adhered to the punch. Additional powdering of the matrix with calcium stearate (sliding agent) allowed to only obtain compressed tablets. However, these tablets were fragile and easily crumbled.

As a result of the first series of experiments it was revealed that due to insufficient technological characteristics of the biomayrin substance, the pure substance is not suitable for the preparation of the drug product of the preparation without addition of auxiliary substances.

Taking into account the fact that the shape and size of the particles of the substance can also have an effect on the technological properties of the powders, we conducted a study of the shape of the particles of the substance using the Leica Icc 50 electron microscope with a 10x10 / 0.22 objective. The study made it possible to ascertain that the particles of the investigated substance had a plate-like shape and a rod shape (Fig. 1).

It is known from literature sources [15, 16] that platelet-shaped particles have less flowability and less bulk volume than equilateral particles, and rod-shaped powders are characterized as not having good flowability, which explains the heterogeneity of the powder dosage in the matrix of the press tool and heterogeneity of tablets by weight.



**Figure 1 – Snapshot of the substance biomayrin using a microscope with increase in 10x10 size**

As notified before, according to the experimental data given in Table 1, the technological properties of the preparation substance did not meet the requirements (the angle of the natural slope was 42.7, the flowability at vibration was 3.1, the flowability without vibration could not be determined). To improve them, i.e. the reduction of the undesirable effects of the plate form of the substance particles and the increase of its flowability, we studied the influence of various antifriction agents on the technological properties of the tablet mass (calcium stearate, stearic acid, potato starch, talc, aerosil and PEO-4000 polyethylene oxide). The amount of antifriction substances we added was in accordance with the permissible requirements [17–19] and corresponded to the previously obtained a priori information.

Thus, Table 2 shows the quantitative composition of the most promising samples of the tablet mass obtained by adding biomayrin (a mixture of isoniazid, rifampicin, ethambutol and polygalacturonic acid) to the substance and various antifriction substances.

In Table 3 technological parameters of experimental samples of biomayrin substance with antifriction substances at different concentration are presented.

As it can be seen from the experimental results obtained (Table 3), the addition of antifriction substances led to the increase in the bulk density and flowability of the samples, the angle of the natural slope in the samples decreased, which indicated a significant improvement in the properties of the pressed mass. The addition of antifriction substances had no effect on the magnitude of the compression coefficient and mass compressibility.

As for the efficiency, the used antifriction substances were arranged in the following sequence: calcium stearate / stearic acid – starch – aerosil – polyethylene oxide-4000 – a mixture of starch and talc.

Samples 4, 5, and 7 are the most optimal of all the formulations developed. When preparing these samples, we used calcium stearate (Samples 4 and 5) and stearic acid (Sample 7).



Table 2 – Samples of the capsular mass of “Biomayrin” preparation

Tablet mass components, mg	Tablet mass composition, mg *						
	1	2	3	4	5	6	7
Biomayrin substance	600	600	600	600	600	600	600
Starch	-	-	-	-	-	12.0	-
Talc	6.0	-	-	-	-	9.0	-
Calcium stearate	-	-	-	6.0	12.0	-	-
Aerosil	-	6.0	-	-	-	-	-
PEO-4000	-	-	18.0	-	-	-	-
Stearic acid	-	-	-	-	-	-	6.0
Total mass, mg	606.0	604.0	618.0	606.0	612.0	621.0	608.0

\* The quantitative content of auxiliary substances was chosen on the basis of preliminary series of the experiment

Table 3 – Study results of technological properties of capsular mass samples of “Biomayrin” preparation

№	The studied indicators	Sample						
		1	2	3	4	5	6	7
1	Bulk density (freely poured), kg/m <sup>3</sup>	687	685	675	690	695	670	689
2	Bulk density (with compaction), kg/m <sup>3</sup>	865	850	830	886	893	871	884
3	Angle of natural slope, degree	37–39	37–39	38–40	31–32	31–32	36–37	31–32
4	Flowability (in vibration), g/s	3.5	3.9	3.4	5.3	5,4	4,3	5,3
5	Flowability (without vibration), g/s	2.6	3.2	2.9	3.4	3.6	3.2	3.4
6	Pressure coefficient	2.95	2.95	2.95	2.95	2.95	2.95	2.95
7	Compressibility of mass, g/mm	1.66	1.66	1.66	1.66	1.66	1.66	1.66
8	Residual moisture, %	4.8	4.7	4.7	4.7	4.8	4.8	4.9

It is known from the literature sources that the salts of stearic acid are more stable in comparison with the acid itself [20]. In this regard, we decided on calcium stearate.

The indices for Samples 4 and 5 did not differ significantly, although a double amount of calcium stearate was used to obtain Samples 5. Therefore, in order to avoid unreasonable consumption of antifriction substance and taking into account the fact that with the increase of an antifriction substance in the content the disintegration of the drug product worsens, calcium stearate at the concentration of 1% of the total mass was chosen as the optimal one.

As notified before, a single dose of active substances of the drug “Biomayrin” is 600 mg. When preparing the drug product in the form of tablets, their average weight and size will be too large because of the necessity for adding auxiliary substances (antifriction, binding, loosening, etc.). And therefore the resulting tablets will be inconvenient to use.

And while producing the preparation in the form of capsules, only calcium stearate in the amount of 1% will be added (from all the auxiliary substances). In this case the mass of the substance to be filled is only 606 mg, and it is enough to use capsules No. 0 for packing. Moreover, in the process of manufacturing the capsule dosage form, certain technological steps such as moistening, granulation, drying, pressing will be eliminated, which will reduce the cost of the final product. Therefore, the optimal decision was in favor of the capsule drug product of the Biomayrin preparation with the average weight of 606 mg.

**Conclusion.** Thus, the influence of various antifriction substances on the technological properties of the substance of the anti-tuberculosis drug “Biomayrin” was investigated, and that made it possible to develop the optimal composition of the drug product in the form of capsules No. 0 with an average mass of 606 mg.

#### Библиографический список

1. World Health Organization. WHO report 2016: Global tuberculosis report 2016. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf> (дата обращения: 11.07.2017)
2. Global report on surveillance and response «Multidrug and extensively drug resistant TB (M/XDR-TB)». WHO, 2010. P. 1–71. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44286/1/9789241599191\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44286/1/9789241599191_eng.pdf) (дата обращения: 11.07.2017)
3. Красносельских И.В., Щепочкина Ю.А., Гарасько Е.В. Капсульная форма – новый подход для лечения больных туберкулезом // Фармация. 2012. №7. С. 38–41.
4. Лебедева Н.О., Сухова Е.В. Формирование мотивации к лечению у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. №12. С. 13–16.
5. Регистр лекарственных средств (РЛС). 2017. URL: <http://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 13.07.2017)

6. Мағраби Ж., Можокина Г.Н., Аляутдин Р.Н, Оганесян Е.А., Елистратова Н.А. Разработка и фармакологическое изучение наносамальных форм некоторых противотуберкулезных препаратов // Российский медицинский журнал. №2. 2012. С. 33–35.
7. Kaur K., Gupta A., Narang R.K., Murthy R.S. Novel drug delivery systems: desired feat for tuberculosis // J. Adv. Pharm. Technol. Res. 2010. Vol. 1. No. 2. P. 145–163.
8. Tsubota N., Tanimukai S. A clinical experience of rifampicin suppository for the treatment of pulmonary tuberculosis // Kekkaku. 2015. Vol. 90. No. 6. P. 543–547.
9. Shegokar Ranjita A., Shaal L., Mitri K. Present Status of Nanoplasticle Researche for Treatment of Tuberculosis // J. Pharm. Pharm. Sci. 2011. Vol. 14. No. 1. P. 100–116.
10. Sabitha P., Ratna J.V., Reddy K.R. Design and evaluation of controlled release chitosan-calcium alginate microcapsules of antitubercular drugs for oral use // Int. J. Chem. Technol. Res. 2010. Vol. 2. No. 1. P. 88–98.
11. Шомуратов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Комбинированное противотуберкулезное средство пролонгированного действия // Заявка на патент IAP 20160219 от 07/06/2016 г.
12. Шомуратов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. Количественное определение действующих веществ в противотуберкулезном препарате биомайрин // Фармацевтический вестник Узбекистана. Ташкент. 2013. №1. С. 45–49.
13. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIII издание, том II, Москва, 2015. URL: <http://www.femb.ru/feml> (дата обращения: 11.07.2017)
14. Шомуратов Ш.А., Мамадуллаев Г., Тураев А.С. Медико-биологические свойства полисахаридных комплексов изониазида и этамбутола // Биомедицинская химия. Ташкент. 2016. Т. 62. №1. С.45-49. DOI: 10.18097/PBMC20166201045
15. Емшанова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А.П. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ // Химико-фармацевтический журнал. 2007. Т. 41. №1. С. 41–49.
16. Anil Kumar K.N., Basu Ray S., Nagaraja V., Ashok M.R. 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
17. Panchagnula R., Agrawal S., Ashokraj Y., Varma M., Sateesh K., Bhardwaj V., Bedi S., Gulati I., Parmar J., Kaul C.L., Blomberg B., Fourie B., Roscigno G., Wire R., Laing R., Evans P., Moore T. Fixed – dose combinations for tuberculosis: Lessons learned from a clinical, formulation and regulatory perspective // Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2004. Vol. 26. No. 9. P. 703-721. DOI: 10.1358/mf.2004.26.9.872568
18. Емшанова С.В., Абрамович Р.А., Потанина О.Г. Влияние формы и размера частиц субстанций на качество готовых лекарственных средств // Научно-производственный журнал. 2014. № 2(7). С. 50–63.
19. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы. Учебное пособие / под редакцией проф. Кедика С.А., Москва. 2011. 661 с.
20. Шаблакова А.С., Петров А.Ю., Уломский Е.Н. Значимые технологические свойства субстанции лекарственного вещества // Вестник уральской медицинской академической науки. 2011. №3/1(35). С. 91.

#### References

1. World Health Organization. WHO report 2016: Global tuberculosis report 2016 [Internet]. [cited 2017 Jul 11]. Available from: [http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html).
2. Global report on surveillance and response «Multidrug and extensively drug resistant TB (M/XDR-TB)» [Internet]. WHO, 2010. P. 1-71. [cited 2017 Jul 11]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44286/1/9789241599191\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44286/1/9789241599191_eng.pdf)
3. Krasnoselskih IV, Shepochkina YuA, Garasko EV. Kapsulnaya forma – novyj podhod dlya lecheniya bolnyh tuberkulezom [Capsule form – a new approach for the treatment of patients with tuberculosis]. Pharmacy. 2012; 7:38. Russian.
4. Lebedeva NO, Sukhova EV. Formirovanie motivacii k lecheniyu u bolnyh tuberkulezom legkih [Formation of motivation to the treatment of patients with pulmonary tuberculosis]. Tuberculosis and Lung Diseases. 2006;12:13–6. Russian.
5. Registr lekarstvennyh sredstv. [Russian register of medicines]. [Internet]. 2017. 25-edition. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.rlsnet.ru>. Russian.
6. Maghrabi J, Mojokina GN, Alyautdin RN, Oganesyana EA, Yelistratova NA. Razrabotka i farmakologicheskoe izuchenie nanosamalnyh form nekotoryh protivotuberkuleznyh preparatov [Development and pharmacological study of nanoparticle forms of some antituberculosis drugs]. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2012;2:33–5. Russian.
7. Kaur K, Gupta A, Narang RK, Murthy RSR. Novel drug delivery systems: desired feat for tuberculosis. J. Adv. Pharm. Technol. Res. 2010;1(2):145–63.
8. Tsubota N, Tanimukai S. A clinical experience of rifampicin suppository for the treatment of pulmonary tuberculosis. Kekkaku. 2015. Jun; 90(6):543–7.
9. Shegokar Ranjita A, Shaal L, Mitri K. Present Status of Nanoplasticle Researche for Treatment of Tuberculosis. J. Pharm. Pharm. Sci. 2011;14(1):100–16.
10. Sabitha P, Ratna JV, Reddy KR. Design and evaluation of controlled release chitosan-calcium alginate microcapsules of antitubercular drugs for oral use. Int. J. Chem. Technol. Res. 2010;2(1):88–98.
11. Shomurotov ShA, Akhmedov OR, Turaev AS. Kombinirovannoe protivotuberkuleznoe sredstvo prolongirovannogo dejstviya [The combined antituberculosis drugs of prolonged action]. The patent application IAP 20160219 07.06.2016. Uzbekistan.

12. Shomurotov ShA, Ahmedov OR, Turaev AS. Kolichestvennoe opredelenie dejstvuyushchih veshchestv v protivotuberkuleznom preparate biomajrin [Quantitative determination of active ingredients in antituberculosis preparation biomayrin]. Farmaceuticheskiy vestnik Uzbekistana. Tashkent. 2013;1:45–9. Russian.
13. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii [State Pharmacopoeia of Russian Federation]. [Internet]. XIII edition. Moscow, 2015(Pt 2):215. [cited 2017 Jul 11]. Available from: <http://www.femb.ru/feml>. Russian.
14. Shomurotov ShA, Mamadullaev G, Turaev AS. Mediko-biologicheskie svoystva polisaharidnyh kompleksov izoniazida i etambutola [Medical and biological properties of polysaccharide complexes isoniazid and ethambutol]. Biomeditsinskaya khimiya. Taskent. 2016; 62(1):45-9. DOI: 10.18097/PBMC20166201045. Russian.
15. Yemshanova SV, Sadchikova NP, Zuev AP. O kontrole razmera i formy chastic lekarstvennyh veshchestv [On the control the size and shape of particles of drugs]. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2007;41(1):41 – 9. Russian.
16. Anil Kumar KN, Basu Ray S, Nagaraja V, Ashok MR. Encapsulation and release of rifampicin using poly (vinyl pyrrolidone) – poly (methacrylic acid) polyelectrolyte capsules. Materials Science and Engineering. 2009;29(8):2508–13. DOI:10.1016/j.msec.2009.07.019
17. Panchagnula R, Agrawal S, Ashokraj Y, Varma M, Sateesh K, Bhardwaj V, Bedi S, Gulati I, Parmar J, Kaul CL, Blomberg B, Fourie B, Roscigno G, Wire R, Laing R, Evans P, Moore T. Fixed – dose combinations for tuberculosis: Lessons learned from a clinical, formulation and regulatory perspective. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2004;26(9):703–21. DOI: 10.1358/mf.2004.26.9.872568
18. Yemshanova SV, Abramovich RA, Potanina OG. Vliyanie formy i razmera chastic substancij na kachestvo gotovyh lekarstvennyh sredstv [Effect of the shape and size of the particles of substances on the quality of finished medicaments]. Research & Production Journal. 2014;2(7):50–63. Russian.
19. Farmaceuticheskaya tekhnologiya. Tverdye lekarstvennye formy Uchebnoe posobie [Pharmaceutical of technology. Solid dosage forms. Tutorial]. Professor Kedik SA, editor. Moscow, 2011. 661 p. Russian.
20. Shablakova AS, Petrov AYu, Ulomskiy EN. Znachimye tekhnologicheskie svoystva substancii lekarstvennogo veshchestva [Significant technological properties of the drug substance]. Journal of Ural Medical Academic Science. 2011;3/1(35):91. Russian.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

**Маматмусаева Нилуфар Эркиновна** – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии полисахаридов института биоорганической химии Академии Наук. Область научных интересов: разработка технологии субстанции и готовых форм лекарственных препаратов. ID: C20150626133628. E-mail: [erkinova81@mail.ru](mailto:erkinova81@mail.ru)

**Шомуратов Шавкат Абдуганиевич** – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии полисахаридов института биоорганической химии Академии Наук. Область научных интересов: полимерные композиты, синтез и стандартизация модифицированных препаратов, разработка противотуберкулезных препаратов. ID: C201406154030. E-mail: [shsha@mail.ru](mailto:shsha@mail.ru)

**Сагдуллаев Баходир Тахирович** – доктор технических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии полисахаридов института биоорганической химии Академии Наук. Область научных интересов: разработка технологии субстанции и готовых форм лекарственных препаратов. ID: C20140903115841. E-mail: [bsagdullaev29@gmail.com](mailto:bsagdullaev29@gmail.com)

**Турев Аббасхан Сабирханович** – доктор химических наук, заместитель директора по научным вопросам института биоорганической химии Академии Наук. Область научных интересов: полимерные композиты, синтез и стандартизация модифицированных препаратов, разработка новых препаратов. ID: C201406152629. E-mail: [abbaskhan@mail.ru](mailto:abbaskhan@mail.ru)

**Mamatmusaeva Nilufar Erkinovna** – PhD (Pharmacy), Senior Researcher, Laboratory of Polysaccharide Chemistry, Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences. Research interests: development of technology of substance and drug products. ID: C20150626133628. E-mail: [erkinova81@mail.ru](mailto:erkinova81@mail.ru)

**Shomuratov Shavkat Abduganievich** – PhD (Chemistry), Senior Researcher, Laboratory of Polysaccharide Chemistry of the Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences. Research interests: polymer composites, synthesis and standardization of modified preparations, development of anti-tuberculosis drugs. ID: C201406154030. E-mail: [shsha@mail.ru](mailto:shsha@mail.ru)

**Sagdullaev Bakhadir Takhirovich** – PhD (Technique), Senior Researcher, Laboratory of Polysaccharide Chemistry of the Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences. Research interests: development of technology of substance and finished forms of medicinal preparations. ID: C20140903115841. E-mail: [bsagdullaev29@gmail.com](mailto:bsagdullaev29@gmail.com)

**Turaev Abbaskhan Sabirkhanovich** – PhD (Chemistry), Deputy Director for Scientific Affairs of the Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences. Research interests: polymer composites, synthesis and standardization of modified preparations, development of new drugs. ID: C201406152629. E-mail: [abbaskhan@mail.ru](mailto:abbaskhan@mail.ru)

Поступила в редакцию: 22.09.2017  
Отправлена на доработку 05.11.2017  
Принята к печати: 19.12.2017

Received: 22.09.2017  
Sent back for revision: 05.11.2017  
Accepted for publication: 19.12.2017