

# Исследование фармакокинетики противотуберкулёзного препарата Биомайрин

Шомуротов Ш.А., Султанова Э.М., Салахутдинова М.К., Ишимов У.Ж.,  
Зиявитдинов Ж.Ф., Вешкурова О.Н., Тураев А.С.

Институт Биоорганической химии АН РУз, Узбекистан, Ташкент

**Резюме.** Представлены результаты изучения фармакокинетики противотуберкулёзного препарата Биомайрин у экспериментальных животных (крысы) после перорального введения. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров Биомайрина с препаратом сравнения (смесь рифампицина, этамбутола и изониазида) показал, что в составе Биомайрина период полувыведения изониазида больше в четыре раза, этамбутола и рифампицина – в три раза, чем у препарата сравнения, тем самым проявляется пролонгированный эффект. Следует также отметить, что введение изониазида в полисахаридную матрицу замедляет его метаболизм в терапевтически неактивный ацетилизониазид.

**Ключевые слова:** Биомайрин; изониазид; этамбутол; рифампицин; ацетилизониазид

## Для цитирования:

Шомуротов Ш.А., Султанова Э.М., Салахутдинова М.К., Ишимов У.Ж., Зиявитдинов Ж.Ф., Вешкурова О.Н., Тураев А.С. Исследование фармакокинетики противотуберкулёзного препарата Биомайрин // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2018. – № 4. – С. 50–55.  
DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10030.

## Study of the pharmacokinetics of antituberculosis drug Biomairin

Shomurotov Sh.A., Sultanova E.M., Salakhutdinova M.K., Ishimov U.J., Ziyavitdinov J.F., Veshkurova O.N., Turaev A.S.  
Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent

**Resume.** The results of a studying the pharmacokinetics of the anti-tuberculosis drug Biomayrin in experimental animals (rats) after oral administration were presented. A comparative analysis of the pharmacokinetic parameters of Biomayrin with a comparing drug (a mixture of rifampicin, ethambutol and isoniazid) showed that the bioavailability of isoniazid increased four times as a part of Biomayrin, the ethambutol and rifampicin three times compared to the comparing drug, thereby showing a prolonged effect. It should also be noted that the introduction of isoniazid into the polysaccharide matrix retards its metabolism to the therapeutically inactive acetylisoniazid.

**Keywords:** Biomayrin; isoniazid; ethambutol; rifampicin; acetylisoniazid

## For citations:

Shomurotov ShA, Sultanova EM, Salakhutdinova MK, Ishimov UJ, Ziyavitdinov JF, Veshkurova ON, Turaev AS. Study of the pharmacokinetics of antituberculosis drug Biomairin. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;4: 50–55. DOI: 10.24411 / 2587-7836-2018-10030.

## Введение

Туберкулез лёгких в настоящее время остаётся одной из главных проблем здравоохранения во всем мире, от него ежегодно умирают около трёх миллионов человек [1, 2]. В комплексной терапии туберкулёза наиболее часто используют такие препараты, как изониазид, этамбутол и рифампицин. Они обладают хорошей эффективностью, но оказывают значительное токсическое воздействие на организм. Сложившаяся ситуация вынуждает искать новые подходы к лечению туберкулёза.

Для снижения токсичности лекарственных средств ведётся разработка низкодозных лекарственных препаратов, основанных на использовании метода молекулярного конструирования с природными полимерами [3, 4], каковыми являются полисахариды и их производные, такие как полигалактуроновая кислота. В отличие от синтетических полимеров они не проявляют побочных токсических эффектов. Созданные таким путём лекарственные композиции имеют существенно

меньшую терапевтическую дозу активно действующей субстанции и, следовательно, они менее токсичны. Полимерные терапевтические системы позволяют дозировать поступление лекарственного вещества, пролонгировать его действие, предохраняя лекарственное вещество от преждевременного разрушения, а также в значительной степени избегать побочного эффекта (высокой токсичности) [5, 6].

Целью исследования является изучение фармакокинетики противотуберкулёзного препарата Биомайрин, полученного путём химического связывания противотуберкулёзных препаратов изониазида, этамбутола и рифампицина посредством химической связи.

Химическую структуру Биомайрина можно представить как комплексы полигалактуронозой кислоты с гидрозона-4-пиридинкарбоновой кислотой и [S-(R\*, R\*)]-2,2'-(1,2-этандинилдиимино)бис(1-бутанола) и полигалактуронозой кислоты с 3-[[4-метил-1-пиперазинил]имино]метил] рифампицином:

## Биомайрин

### Материалы и методы исследования

Изучение фармакокинетики препарата Биомайрин проводили на беспородных белых крысах самцах массой тела 180–200 г. Контрольная группа – 3 особи. На каждую временную точку по 5 крыс. 3 крысы были посажены в метаболические камеры для отбора образцов мочи.

Капсулу Биомайрина вскрывали и содержимое капсулы (600 мг) растворяли в 200 мл дистиллированной воды, перемешивали. Испытуемый препарат опытным животным вводили перорально однократно по 1 мл специальным зондом в дозе 15 мг/кг или 3 мг на крысу. Итого этамбутола 450 мкг на одну крысу, изониазида 450 мкг, рифампицина 510 мкг.

Для сравнения была составлена механическая смесь из трёх препаратов рифампицина, этамбутола и изониазида (препарат сравнения) без полимера с таким же количественным составом. Препарат сравнения 282 мг

растворяли в 200 мл дистиллированной воды и вводили опытным животным перорально однократно по 1 мл специальным зондом, в дозе 7,05 мг/кг или 1,41 мг на крысу. Итого этамбутола 450 мкг на одну крысу, изониазида 450 мкг, рифампицина 510 мкг.

Через 30 минут, 1, 2, 3, 5, 24, 48, 54, 72, 96 часов после введения препарата животных декапитировали под эфирным наркозом, отбирали кровь и органы (легкие, почки и печень). Мочу собирали через 6, 24, 30, 48, 72, 96, 120 часов, 6 и 7 дней после введения препарата. Органы взвешивали (табл. 1) и лиофильно высушивали. Высушенные органы тщательно измельчали, делили пополам на 2 равные части.

Кровь выдерживали в течение часа при комнатной температуре и центрифугировали 20 мин при 3000 об/мин. Отбирали супернатант. Мочу собирали, измеряли объем (табл. 2).

Этамбутол и изониазид экстрагировали из органов водой 1:2 из печени и 1:3 из лёгких и почек (m/v). В экстрактах осаждали белки 0,3 М трихлоруксусной

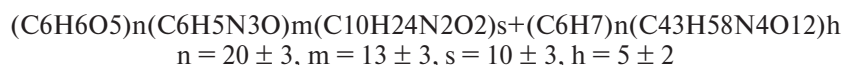
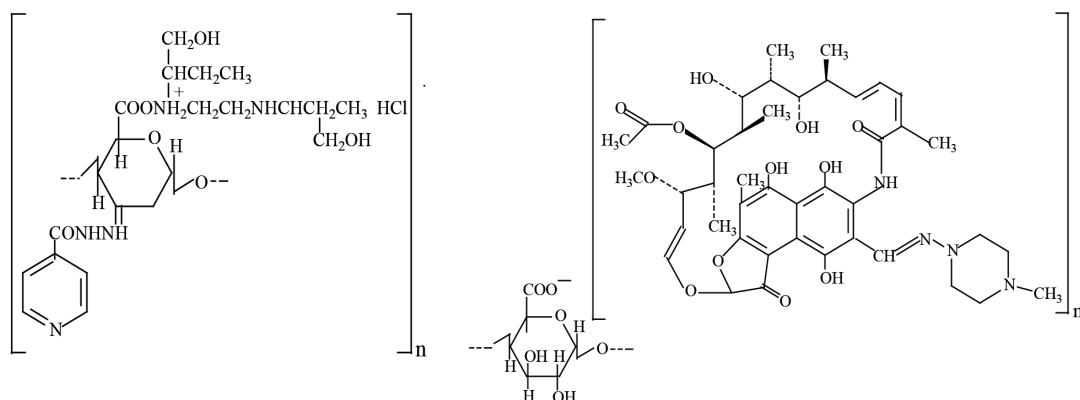


Таблица 1

Вес органов крыс (г)

Биомайрин										
Органы	Временные точки (час)									
	0,5	1	2	3	5	24	48	54	72	96
Печень	4,44±0,2	4,15±0,3	4,36±0,4	4,31±0,4	4,55±0,5	4,01±0,2	3,89±0,6	4,39±0,3	4,06±0,4	4,43±0,2
Почки	1,03±0,1	0,99±0,3	1,12±0,3	1,26±0,7	1,09±0,2	1,29±0,3	1,04±0,1	1,13±0,4	0,98±0,5	1,06±0,3
Лёгкие	0,97±0,4	1,03±0,3	1,18±0,1	0,89±0,5	1,22±0,3	1,30±0,4	1,12±0,2	0,96±0,5	1,05±0,2	1,27±0,4
Препарат сравнения										
Органы	Временные точки (час)									
	0,5	1	2	3	5	24	48	54	72	96
Печень	5,7±0,11	4,1±0,33	5,5±0,42	5,9±0,24	4,8±0,64	5,01±0,43	3,8±0,58	4,5±0,47		
Почки	0,65±0,2	0,94±0,12	0,82±0,31	0,58±0,36	0,73±0,27	0,92±0,16	0,59±0,35	0,74±0,29		
Лёгкие	1,03±0,2	1,01±0,32	0,92±0,18	1,2±0,14	0,99±0,42	0,89±0,26	0,88±0,40	1,09±0,25		

Таблица 2

Количество отобранной мочи (мл)

№	Временные точки (час)								
	6	24	30	48	72	96	120	6 дн.	7 дн.
<b>Биомайрин</b>									
1	12	8,3	4	6,4	2,3	3,5	11	3,9	3
2	8	11,25	5	4,5	4,5	4,6	8,5	4	5
3	9,2	15,3	3,5	7,5	3,2	2,8	6,4	2,5	6
<b>Препарат сравнения</b>									
1	6,8	18,3	9	12	6	5,4	—	—	—
2	3,5	20	10,5	8,2	7,2	2,8	—	—	—
3	5,1	11,5	7	6	4	1,5	—	—	—

кислотой (1:1 по v/v). Экстракты центрифугировали 20 мин при 3000 об./мин. Кровь отбирали по 1 мл и осаждали белки 0,3 М трихлоруксусной кислотой (1:1 по v/v), центрифугировали 20 мин при 3000 об./мин.

Из второй половины высушенных органов экстрагировали рифампицин смесью хлороформ:этанол (4:1) в соотношении 1:5 (m/v). Такой же смесью хлороформ:этанол (4:1 v/v) экстрагировали рифампицин из 1 мл крови и мочи опытных животных в соотношении 1:5 (m/v). Центрифугировали в течение 20 мин при 3000 об./мин, отбирали супернатант и упаривали в токе воздуха.

Для определения количественного содержания рифампицина и изониазида образцы анализировали методом ВЭЖХ. Условия ВЭЖХ: хроматограф Agilent Technologies 1200 с DAD детектором и автоматическим пробоотборником. Колонка: 4,6 × 150 мм EclipseXDBC 18,5 μm. Подвижная фаза: А:0,05М СН<sub>3</sub>СООNa\*3Н<sub>2</sub>O рН = 6, В: СН<sub>3</sub>СН. Скорость потока — 1 мл/мин. Градиент %, в мин: 0 % — 0–4мин; 60 % — 7 мин; 60 % — 12 мин; 0 % — 15 мин. Поглощение при 266 нм. Продолжительность анализа — 15 мин.

Этамбутол в образцах сыворотки крови, мочи и органах определяли спектрофотометрическим методом [7]. Определение основано на взаимодействии этамбутола с роданидом ртути в кислой среде с образованием окрашенного в красно-оранжевый цвет продукта реакции. Измерение оптической плотности проводили при длине волны 457 нм. Готовили растворы железоммонийных квасцов и роданистой ртути. 30,5 г железоммонийных квасцов вносили в коническую колбу, добавляли 50 мл дистиллированной воды и 155 мл концентрированной азотной кислоты. Раствор фильтровали через воронку в мерную колбу вместимостью 250 мл, и доводили водой до 250 мл. Раствор хранят в холодильнике в течение месяца. Ртуть роданистую (0,3 % спиртовой раствор) в количестве 0,30 г растворяли в 99,7 мл 95 % этилового спирта. Спустя сутки раствор пропускали через фильтр «белая лента» в мерную колбу вместимостью 100 мл. Раствор устойчив в

течение двух недель. Хранят в холодильнике. 154 мкл исследуемого раствора смешивали с 38 мкл раствора железоммонийных квасцов, перемешивали и оставляли на 5 минут. Затем вносили 8 мкл раствора роданистой ртути и через 10 минут измеряли оптическую плотность при длине волны 457 нм.

### Результаты и обсуждение

После однократного перорального введения препарата сравнения в дозе 7,5 мг/кг белым крысам препарат изониазид быстро всасывается, достигая максимальной концентрации (5,18 ± 0,54) в крови через 1 час, а в лёгких через 3 часа, и сохраняется в бактериостатических пределах в течение 12 часов (рис. 1). Терапевтическая доза изониазида составляет 1,5 мкг/мл

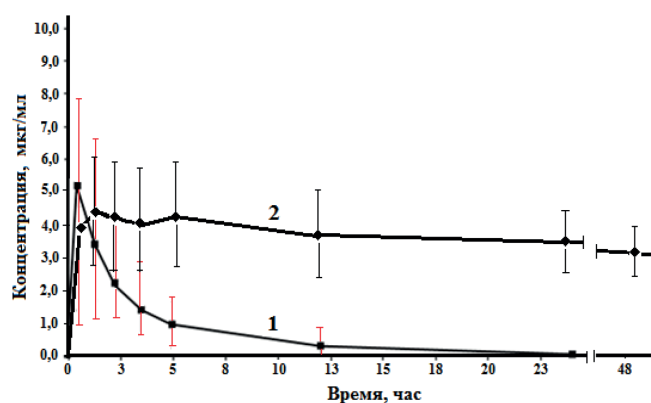


Рис. 1. Динамика концентрации изониазида в сыворотке крови после перорального введения препарата сравнения (1) и Биомайрина (2)

через 3 часа после перорального введения препарата сравнения. Бактериостатическая активность изониазида составляет 0,03 мкг/мл. Препарат проникает во все физиологические жидкости — спинномозговую жидкость, плевральную, асцитическую, молоко у кормящих матерей, притом уровень его концентрации в этих жидкостях похож на его уровень в плазме [8].

При однократном пероральном введении Биомайрина в дозе 15 мг/кг изониазид проявляется в крови крыс уже через 60 минут в концентрации (4,68 ± 0,57 мкг/мл), и далее концентрация изониазида сохраняется в интервале 3,0–6,0 мкг/мл в течение 48 часов. Затем идёт плавное снижение концентрации препарата в крови до 72 часов после введения (см. рис. 1).

Аналогичное изменение концентрации изониазида наблюдалось в печени, где максимальная концентрация (38,3 мкг/на орган) проявилась через 2 часа. Исследования показали, что кинетика выведения изониазида носит двухфазный характер, происходит связывание его с рецепторами в печени и почках, а затем обратное поступление в кровь.

Максимальная концентрация изониазида в лёгких (17,96 ± 2,05 на орган) наблюдается уже через 30 минут

после введения Биомайрина, и сохраняется в интервале 6,0–9,0 мкг/мл в течение 54 часов.

Изониазид выделяется преимущественно почками. Несвязанный изониазид фильтруется в клубочках, а связанный с белками сыворотки крови выделяется в канальцах. После однократной терапевтической дозы изониазида в моче определяется через 72 ч.

Как было сказано, изониазид главным образом метаболизируется в печени до ацетилизониазида с помощью ариламин N-ацетилтрансферазы второго типа (NAT2). Ацетилизониазид не проявляет противотуберкулёзную активность. Ацетилизониазид в дальнейшем гидролизуется до изоникотиновой кислоты и ацетилгидразина, оба экскретируются с мочой.

Ацетилизониазид бактериостатически не активен. Изониазид, вступивший в связь с белками крови, также утрачивает бактериостатическую активность. При гидролизе образуется гидразин, который в последующем окисляется до аммиака. Последний является причиной токсического действия изониазида. С мочой в неизменном виде ежедневно выделяется от 10 до 50 % принятой дозы, остальная часть препарата биотрансформируется и выделяется с мочой в виде метаболитов.

Далее были проведены исследования судьбы изониазида в организме после введения препарата сравнения и Биомайрина. На рис. 2 приведена динамика количественного содержания ацетилизониазида в сыворотке крови через определённые промежутки времени после перорального введения препарата сравнения и Биомайрина.

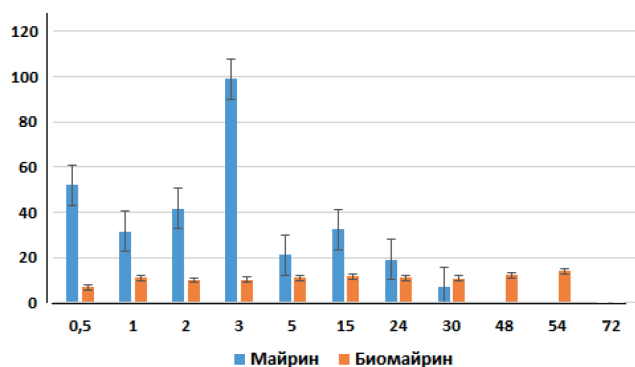


Рис. 2. Динамика концентрации ацетилизониазида в сыворотке крови после перорального введения препарата сравнения (1) и Биомайрина (2)

Как видно из рисунка, при введении Биомайрина концентрация ацетилизониазида становится меньше по сравнению с концентрацией ацетилизониазида, образованного при введении препарата сравнения. Вероятно, это связано тем, что при всасывании через энцефалитический барьер некоторая часть Биомайрина переходит в виде полимерного комплекса, где первичная аминогруппа изониазида блокирована (химически связана) с молекулой полигалактуроновой кислоты, что препятствует образованию ацетилизониазида.

После однократного перорального введения препарата сравнения в дозе в 7,5 мг/кг этамбутол быстро всасывается, и через 2 часа достигается максимальная концентрация в сыворотке до 6 мкг/мл, через 24 часа её концентрация снижается и составляет менее чем 1 мкг/мл. В организме 20–30 % этамбутаола связывается с белками плазмы. Следует отметить, что особенностью фармакокинетики этамбутаола является то, что он избирательно накапливается в эритроцитах (в 2 раза выше, чем концентрация в плазме крови).

ЭБ метаболизируется в печени до производных дикарбоксимовой кислоты. Хорошо проникает в различные органы и биологические жидкости. Наибольшая концентрация наблюдается в почках, лёгких, слюне и моче. Период полувыведения составляет 3–4 часа, а при почечной недостаточности удлиняется до 8 часов. В течение 24 часов более 50 % дозы лекарства выделяется с мочой в неизменном виде, а 8–15 % в виде неактивных метаболитов. Около 20–22 % начальной дозы препарата выделяется с калом в неизменном виде.

При введении Биомайрина максимальная концентрация этамбутаола (5,93 мкг/мл) в крови наблюдается через 3 часа после введения. В дальнейшем уровень этамбутаола в крови плавно снижается к 72 часам (рис. 3).

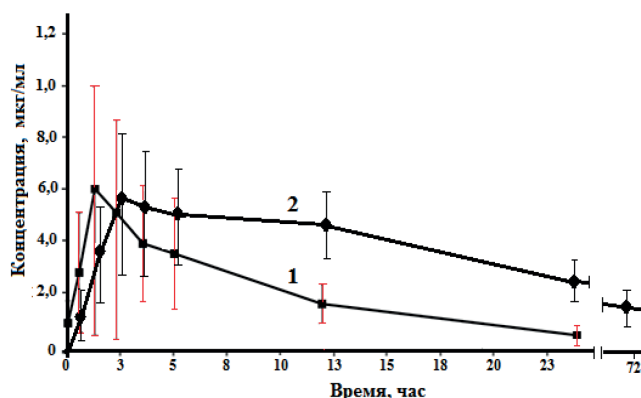
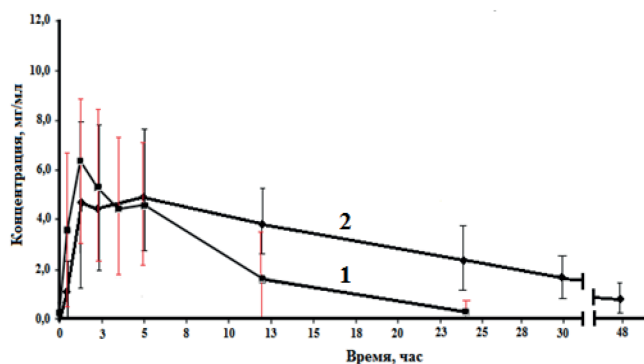


Рис. 3. Динамика концентрации этамбутаола в сыворотке крови после перорального введения препарата сравнения (1) и Биомайрина (2)

Относительно высокий уровень этамбутаола в печени через 2 часа после введения препарата коррелирует с максимальным уровнем этамбутаола в крови. В лёгких максимум концентрации этамбутаола достигает через 3 часа после введения препарата. Этамбутол выводится с мочой (50 %) в течение 78 часов.

При однократном пероральном введении препарата сравнения быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация рифампицина (6,3 мкг/мл) в плазме крови достигается через 2–2,5 часа после приёма внутрь (рис. 4).

Рифампицин обнаруживается в терапевтических концентрациях в плевральном экссудате, мокроте, содержимом каверн, костной ткани; наибольшая концентрация создается в печени и почках. Связывание с



**Рис. 4.** Динамика концентрации рифампицина в сыворотке крови после перорального введения препарата сравнения (1) и Биомайрина (2)

белками плазмы крови составляет 80–90 %. Рифампицин проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту, обнаруживается в грудном молоке. Биотрансформируется в печени. Период полувыведения — 2–5 часов. На терапевтическом уровне концентрация препарата поддерживается в течение 8–12 часов после приёма, в отношении высокочувствительных возбудителей в течение 24 ч. Выводится из организма с желчью, калом и мочой.

Максимальная концентрация рифампицина (5,04 мг) в крови, после однократного перорального введения Биомайрина, наблюдается через 5 часов и снижается к 48 часам (см. рис. 4).

Уровень рифампицина в крови и органах довольно низкий, что, по-видимому, связано с его быстрым метаболизмом.

На основе полученных данных по количеству изониазида, этамбутола и рифампицина в сыворотке крови

крыс проведены расчёты фармакокинетических параметров в программе Borgia [9]. Результаты представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, при введении Биомайрина период полувыведения увеличивается для всех трёх препаратов изониазида, этамбутола и рифампицина. Скорость элиминации уменьшается. Увеличивается период полуабсорбции, уменьшается скорость абсорбции. Для этамбутола не меняется равновесная максимальная концентрация, для изониазида и его модифицированных форм равновесная максимальная концентрация уменьшается на 75 %, а для рифампицина и его модифицированной формы равновесная максимальная концентрация уменьшается на 92 %.

Общий клиренс у Биомайрина для изониазида увеличивается на 250 %, а для этамбутола увеличивается на 320 % и для рифампицина на 615 %. Подобная разница в величине клиренса связана с большей биодоступностью препаратов в составе Биомайрина.

### Выводы

Таким образом, результаты фармакокинетических исследований показали, что в составе Биомайрина период полувыведения увеличивается для всех трёх препаратов: изониазид в четыре раза, этамбутол и рифампицин в три раза по сравнению с исходными препаратами, тем самым проявляется пролонгированный эффект. Следует также отметить, что введение изониазида в полисахаридную матрицу замедляет его метаболизм в терапевтически неактивный ацетилизониазид.

Таблица 3

Фармакокинетические параметры Биомайрина

Фармакокинетические параметры	Препарата сравнения			Биомайрин		
	изониазид	этамбутол	рифампицин	изониазид	этамбутол	рифампицин
Период полуабсорбции $T_{1/2}$ ( $K_a$ ), мин	—	—	—	175,221	959,834	58,7
Период полувыведения $T_{1/2}$ ( $K_{el}$ ), мин	693,000	1420,08	752,2	742,765	2887,50	1626,7
Константа абсорбции $K_a$	0,00640	0,00148	0,007	0,00396	0,00072	0,01
Константа скорости элиминации $K_{el}$	0,00100	0,00049	0,0009	0,00093	0,00024	0,0004
Период полудостижения равновесной концентрации $T_{1/2}$ $C_{ssmax}$ , мин	0,290	0,366	0,25	0,341	0,366	0,105
Равновесная концентрация $C_{ssmax}$ , мкг/мл	0,426	0,001	0,013	0,117	0,000	0,001
Объем распределения $V_d$ , мл	2173,90	47559,3	145,3	5763,53	305574	2108,7
Общий клиренс $Cl_t$ , мл/мин	2,174	23,209	0,13	5,377	73,338	0,8
Площадь под кривой «концентрация-время» AUC	230001	468,243	7465,2	92982,2	6817,8	1113,2

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шомуротов Шавкат Абдуганиевич**  
 Автор, ответственный за переписку  
 e-mail: shsha@mail.ru  
 ORCID: 0000-0002-3890-0026  
 д. х. н., с. н. с. лаборатории Химии  
 полисахаридов Института биоорганической  
 химии АН РУз, Ташкент

**Султанова Эльвира Митхатовна**  
 к. х. н., с. н. с. лаборатории Химии белков и  
 пептидов, Института биоорганической химии  
 АН РУз, Ташкент

**Салахутдинова Малика Кабулжановна**  
 м. н. с. лаборатории Химии белков и пептидов,  
 Института биоорганической химии АН РУз,  
 Ташкент

**Ишимов Учкун Жомурадович**  
 к. х. н., с. н. с. лаборатории Химии белков и  
 пептидов, Института биоорганической химии  
 АН РУз, Ташкент

**Зиявитдинов Жамолитдин Фазлитдинович**  
 к. х. н., с. н. с. лаборатории Химии белков и  
 пептидов, Института биоорганической химии  
 АН РУз, Ташкент

**Вешкурова Ольга Николаевна**  
 д. х. н., проф. лаборатории Химии белков и  
 пептидов, Института биоорганической химии  
 АН РУз, Ташкент

**Тураев Аббасхан Сабирханович**  
 ORCID: 0000-0003-2915-9237  
 д. х. н., проф., академик АН РУз, заведующий  
 лабораторией Химии полисахаридов,  
 Института биоорганической химии АН РУз,  
 Ташкент

**Shomurotov Shavkat**  
 Corresponding author  
 e-mail: shsha@mail.ru  
 ORCID: 0000-0002-3890-0026  
 Doctor of Chemical Sciences, Senior Researcher,  
 Laboratory of Polysaccharides Chemistry, Insti-  
 tute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sci-  
 ences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

**Sultanova Elvira**  
 Candidate of Chemical Senior Researcher, Labora-  
 tory of Proteins and Peptides Chemistry, Institute  
 of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of  
 Uzbekistan, Tashkent

**Salakhutdinova Malika**  
 Junior Researcher, Laboratory of Proteins and Pep-  
 tides Chemistry, Institute of Bioorganic Chemistry,  
 Academy of Sciences of Uzbekistan, Tashkent

**Ishimov Uchkun**  
 Candidate of Chemical Senior Researcher Labora-  
 tory of Proteins and Peptides Chemistry, Institute  
 of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of  
 Uzbekistan, Tashkent

**Ziyavitdinov Jamolitdin**  
 Candidate of Chemical Senior Researcher, Labora-  
 tory of Proteins and Peptides Chemistry, Institute  
 of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of  
 Uzbekistan, Tashkent

**Veshkurova Olga Nikolayvnan**  
 Doctor of Chemical Sciences, Professor, Labora-  
 tory of Proteins and Peptides Chemistry, Institute  
 of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of  
 Uzbekistan, Tashkent

**Turaev Abbaskhan Sabirkhanovich**  
 ORCID: 0000-0003-2915-9237  
 Doctor of Chemical Sciences, Professor, Academician  
 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbeki-  
 stan, Head of the Laboratory of Polysaccharide Chem-  
 istry, Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of  
 Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

## Литература / References

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO Report 2018. New York: World Health Organization, WHO/CDS/CPC/TB/2018.25
2. Цыбикова Э.Б. Оценка достоверности показателя заболеваемости туберкулезом лёгких // *Туберкулез и болезни лёгких*. — 2010. — №4. — С.3–9. [Tsybikova E.B. Estimation of the reliability of the incidence of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung disease*. 2010;(4):3–9. (In Russ.)]
3. Коржавых Э., Румянцев А. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и действием // *Российские аптеки*. — 2003. — №4. — С.1–5. [Korjavikh MV, Rumyantsev A. Lekarstvennye formi s modifitsirovannim visvobojudeniem i deystviem. *Rossiyskie aptiki*. 2003; (4):1–5. (In Russ.)]
4. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. На пути к низкодозным лекарствам // *Вестник Российской Академии наук*. — 2007. — Т.77. — №10. — С.867–874. [Tolstikova TG, Tolstikov AG, Tolstikov GA. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2007;77(10):867–874. (In Russ.)]
5. Платэ Н.А., Васильев В.Е. *Физиологически активные полимеры*. — М.: Химия; 1986. [Plate NA, Vasilyev VE. *Physiologically active polymers*. Moscow: Chemistry; 1986. (In Russ.)]

6. Васильев Л.И., Давыдов А.Б. Макромолекулярные терапевтические системы: проблемы и перспективы // *Журнал всеююзного химического общества им. Д. И. Менделеева*. — 1985. — Т.30. — №4. — С.395–402. [Vasilyev LI, Davydov AB. Macromolecular therapeutic systems: problems and prospects. *Journal of the All-Union Chemical Society. DI. Mendeleev*. 1985;30(4):395–402. (In Russ.)]
7. Сливкин А.И., Селеменов В.Ф., Суховерхова Е.А. *Физико-химические и биологические методы оценки качества лекарственных средств*. — Воронеж: — ВГУ; 1999. [Slivkin AI, Selemenev VF, Sukhoverkhu-va EA. *Physico-chemical and biological methods for assessing the quality of medicines*. Voronezh: VSU; 1999. (In Russ.)]
8. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: Справочник*. — М.: 2005. [Mashkovsky MD. *Medicines: Handbook*. Moscow: 2005 (In Russ.)]
9. Laboratory of Applied Pharmacokinetics (1995) USC\*Pack P.C. Collection Clinical Research Programs. Los Angeles. University of Southern California. School of Medicine. Version 10.7.