

УДК 541.64:547.551

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЭТАЦИЗИНА С КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗОЙ

© С.Б. Хайтметова\*, Ш.А. Шомуротов, А.С. Тураев

*Институт биоорганической химии АН РУз, ул. Мирзо Улугбека, 83, Ташкент,  
100125 (Узбекистан), e-mail: ibchem@uzsci.net*

В последние годы ведутся интенсивные исследования по созданию новых пролонгированных препаратов с улучшенными физико-химическими и фармакологическими свойствами на основе природных полимерных носителей.

Одним из подходов к решению данной проблемы является включение в матрицу полимерного носителя известных лекарственных препаратов, что позволит целенаправленно изменять их свойства и активность. Природные полимеры, в частности полисахариды, в отличие от синтетических полимеров, являются биосовместимыми и при контакте с живым организмом не проявляют побочных токсических эффектов и в то же время могут повышать биодоступность и пролонгированное действие.

Макромолекула карбоксиметилцеллюлозы, как носитель для физиологически активного вещества, имеет большое значение благодаря нетоксичности, биodeградируемости и другим свойствам.

С целью получения пролонгированного препарата, обладающего антиаритмическим действием, изучено взаимодействие натрий карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) с известным антиаритмическим препаратом этацизингидрохлоридом.

В качестве полимерного носителя использовали образцы Na-КМЦ, имеющих различные ММ, которые получили путем гидролиза промышленной Na-КМЦ. Показано, что продолжительность реакции и количество минеральной кислоты в системе процесса гидролиза создают возможность регулирования макромолекулярных характеристик полимерной матрицы Na-КМЦ.

Впервые исследован процесс синтеза лекарственных комплексов с различным содержанием лекарственных компонентов при варьировании макромолекулярной характеристики полимера носителя Na-КМЦ.

Фармако-токсикологические исследования показали, что полимерные комплексы Na-КМЦ с этацизином (ЭЦ) обладают низкой токсичностью по сравнению с этацизином и в то же время проявляют выраженное антиаритмическое действие. Полимерный комплекс Na-КМЦ с ЭЦ по антиаритмической активности равен ЭЦ, но значительно превышает его по фармакологической широте, что доказывает перспективность дальнейших исследований в качестве антиаритмического пролонгирующего средства.

*Ключевые слова:* макромолекулярная лекарственная система, антиаритмическое действие, аконитиновая аритмия, полимерный комплекс, этацин, карбоксиметилцеллюлоза.

### **Введение**

Актуальной задачей современной фармакологии и медицины является разработка и внедрение в практику новых эффективных лекарственных препаратов (ЛП) – фармаконов, которые отличаются регулируемым измененным механизмом действия и множественной лекарственной устойчивостью для оптимизации процесса лечения.

В последние годы ведутся интенсивные исследования по созданию новых пролонгированных препаратов с улучшенными физико-химическими и фармакологическими свойствами на основе природных полимерных носителей.

Одним из подходов к решению данной проблемы является включение в матрицу полимерного носителя известных ЛП, что позволит целенаправленно изменять их свойства и активность. Природ-

---

*Хайтметова Саида Бокижоновна* – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии полисахаридов, e-mail: xsb75@mail.ru

*Шомуротов Шавкат Абдуганиевич* – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии полисахаридов, e-mail: shsha@mail.ru

*Тураев Аббасхан Сабирханович* – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии полисахаридов, e-mail: ibchem@uzsci.net

---

\* Автор, с которым следует вести переписку.

ные полимеры, в частности полисахариды, в отличие от синтетических полимеров, являются биосовместимыми и при контакте с живым организмом не проявляют побочных токсических эффектов и в то же время могут повышать биодоступность и пролонгированное действие [1–11].

Весьма интересными и перспективными в этом аспекте представляются производные целлюлозы полианионы Na-КМЦ. Интерес к Na-КМЦ обусловлен уникальностью этого полимера, ценный комплекс свойств которого обусловлен специфическими взаимодействиями в высокомолекулярной матрице. Строение Na-КМЦ, наличие полярных функциональных групп (активных центров) в каждом звене цепи (Na-КМЦ имеет два типа звеньев: D-глюкопиранозы с глюकोпиранозогликолевой кислотой), обуславливающее реализацию интенсивных межмолекулярных взаимодействий, определяет высокую комплексообразующую способность этого полимера в формировании лекарственных комплексов с заданными фармакологическими свойствами.

Макромолекула Na-КМЦ, как носитель для физиологически активного вещества, имеет большое значение благодаря нетоксичности, биodeградируемости и другим свойствам.

С целью получения пролонгированного препарата, обладающего антиаритмическим действием, изучено взаимодействие Na-КМЦ с известным антиаритмическим препаратом этацизингидрохлоридом.

Решение этого вопроса упирается в проблему связи строения комплексообразующих компонентов Na-КМЦ (ММ) и ЭЦ со структурой полученного лекарственного комплекса (ЛК), связи условий синтеза ЛК с его строением (составом), а также взаимосвязи структуры ЛК с его свойствами. Возможность вариации условий синтеза лекарственного комплекса (ЛК), соотношения реагентов и их молекулярного строения (в данном случае молекулярных масс Na-КМЦ и содержание ЭЦ в ЛК) по существу является основой для управления процессом получения ЛК направленного действия.

Целью настоящих исследований является:

– изучение процесса гетерогенного гидролиза промышленной Na-КМЦ в системе «минеральная кислота – этиловый спирт» при варьировании продолжительности процесса с целью получения полимера носителя с заданными ММ.

– исследование процесса синтеза ЛК на основе ЭЦ и Na-КМЦ, выявление возможности варьирования содержания ЭЦ в ЛК в процессе синтеза при изменении ММ полимера носителя и условий синтеза;

– изучение состава и структуры ЛК физико-химическими методами;

– установление зависимости структуры ЛК с фармакологическими характеристиками, подбор оптимальных соотношений и структуры (ММ) компонентов, для получения полимерных комплексов этацизина с Na-КМЦ с заданными фармакологическими свойствами.

В связи с этим проведены исследования по синтезу полимерных комплексов (ПК) Na-КМЦ с антиаритмическим препаратом ЭЦ и изучению их фармако-токсикологических свойств.

### **Экспериментальная часть**

*В качестве исходного сырья были использованы:* Na-КМЦ, производства Наманганского химзавода, очищенная ГОСТ 5.588-70 степень полимеризации (СП) 530 и степень замещения (СЗ) по карбоксиметильным группам  $85 \pm 5$ .

Этацизин (3-диэтиламинопропионил-2-(этоксикарбониламино) фенотиозино гидрохлорид) – субстанция-порошок (производство НИОПИК ГНЦ, Россия).

*Гидролитическое расщепление Na-КМЦ.* Реакция гидролиза и образование кислотной формы КМЦ происходит гетерогенно в среде этилового спирта с концентрированной соляной кислотой (модуль системы 1 : 11 (Na-КМЦ : этиловый спирт), при варьировании мольных соотношениях Na-КМЦ : HCl – 1 : 1,5 и 1 : 3,6), при температуре 78–80 °С варьировании времени гидролиза. H-КМЦ нейтрализуется раствором гидроксида натрия при перемешивании в течение 30 мин при комнатной температуре, pH смеси 6,2–6,5. При этом получается Na-КМЦ.

*Синтез полимерного комплекса ЭЦ с Na-КМЦ.* В колбу емкостью 200 мл, снабженной магнитной мешалкой, вливали 100 мл 1% водного раствора Na-КМЦ с определенной молекулярной массой (ММ), при перемешивании добавляли 50 мл 2% водного раствора этацизингидрохлорида. Реакцию проводили в течение 60 мин при 25 °С при постоянном перемешивании. При этом в реакционной смеси кроме основного продукта реакции, образуется NaCl, который вместе с избыточным этацизином удаляли путем диализа.

за в течение 48 ч. Содержание химически связанного ЭЦ в продукте реакции определяли с помощью спектрофотометрического метода по градуировочной кривой, с помощью спектрофотометра СФ-26 при 267 нм.

*ИК-спектроскопия.* ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре «Perkin Elmer» в диапазоне длин волн 4000-500 см<sup>-1</sup>.

ММ полученных образцов Na-КМЦ определяли по уравнению Марка-Куна-Хаувинка вискозиметрическим методом в водном 6% растворе NaOH [12, 13]:

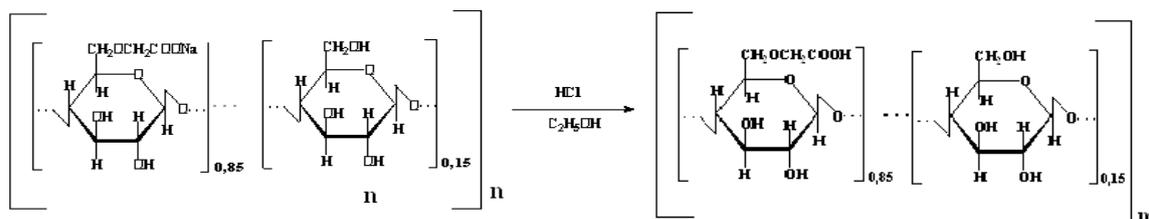
$$[\eta] = K \cdot M^{\alpha},$$

где  $K = 7,3 \cdot 10^{-3}$  и  $\alpha = 0,93$ .

**Обсуждение результатов**

Химическая природа и молекулярные параметры макромолекулы играют существенную роль при конструировании лекарственного полимера, так как от них во многом зависит токсичность, активность, время действия в организме и возможность выделения из организма лекарственного полимера. Ценный комплекс свойств лекарственных макромолекулярных комплексов, прежде всего, связан с полимерной системой, структурой и в конечном итоге с ее молекулярной массой. Именно макромолекулярная природа полимера-носителя и определяет его пролонгирующие свойства. В этой связи возникает вопрос изучения влияния величины молекулярных масс полимерной матрицы ЛК на его фармакологические характеристики. В связи с этим с целью получения Na-КМЦ с различными молекулярными параметрами предварительно проводили реакцию гидролитического расщепления Na-КМЦ, имеющей СП=530 и СЗ=85±5, при различной продолжительности условий кислотного гидролиза (времени и концентрации кислоты).

Реакцию гидролитического расщепления проводили гетерогенно с минеральными кислотами в органической среде по следующей схеме:



При гидролизе Na-КМЦ идут две параллельные реакции. Это деструкция за счет разрыва (1→4)β-гликозидных связей макромолекулы и переход карбоксилатных групп в карбоксильные за счет реакции нейтрализации.

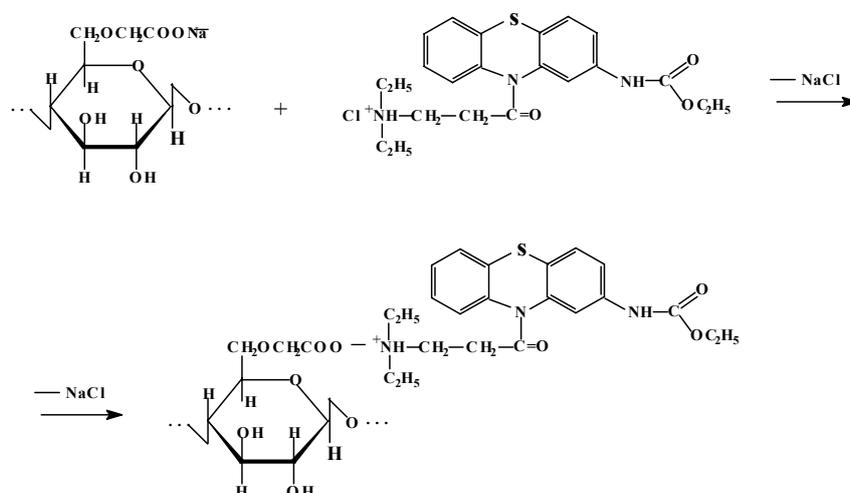
В таблице 1 приведены результаты гидролитического расщепления Na-КМЦ и молекулярные параметры модифицированной КМЦ.

Как следует из таблицы 1, путем изменения продолжительности гидролиза и содержания минеральной кислоты в системе можно регулировать СП КМЦ. С целью синтеза полимерного носителя с различной ММ изучен процесс гидролиза промышленной Na-КМЦ. Показано, что регулированием временных периодов и количества минеральной кислоты в системе процесса гидролиза создается возможность управления структурой и молекулярными массами полимерной матрицы Na-КМЦ.

Таблица 1. Зависимость степени полимеризации КМЦ от продолжительности гидролиза (t = 80 °С, модуль системы 1 : 11, [η]-измеряли 20±0,1 °С, растворитель 6% NaOH)

Время гидролиза, мин.	Мольное соотношение КМЦ : HCl	[η], (дл/г)	СП	ММ, Да
0	—	3,50	530	122000
10	1 : 1,5	2,9	450	95000
30	1 : 1,5	2,6	357	75000
60	1 : 1,5	1,70	257	54200
240	1 : 1,5	0,98	148	31200
10	1 : 3,6	1,07	162	34200
30	1 : 3,6	0,63	95	21800
60	1 : 3,6	0,59	90	19000
240	1 : 3,6	0,49	75	16000

Реакцию химического присоединения Na-КМЦ с ЭЦ проводили по методике [14–16]. При взаимодействии ЭЦ с Na-КМЦ происходит ионообменная реакция, которую можно представить по следующей схеме:



Протекание вышеуказанной реакции доказано путем химических и физико-химических методов анализа.

В ИК-спектре (рис. 1) продукта реакции сохраняется с малой интенсивностью полоса поглощения при  $1560\text{--}1620\text{ см}^{-1}$ , относящаяся к поглощению вторичных аминных групп в солевой форме. Также имеются полосы поглощения слабой интенсивности при  $1740\text{--}1750\text{ см}^{-1}$ , происходящие от колебаний групп  $\text{-COO}^-$ .

В спектрограммах имеются характерные полосы поглощения КМЦ при  $3400, 3000\text{ см}^{-1}$ , относящиеся к свободным ОН-группам, и при  $2820\text{ см}^{-1}$  к ОН-группам, связанным водородной связью. Наблюдаются полосы поглощения при  $1120\text{ см}^{-1}$ , относящиеся к первичным, и при  $1220\text{ см}^{-1}$  к вторичным ОН-группам.

В УФ-спектрах (рис. 2) продуктов реакции комплексообразования имеется интенсивное поглощение при  $\lambda=267\text{ нм}$ , обусловленное  $\pi\rightarrow\pi^*$  переходом ароматического кольца молекулы ЭЦ.

Для исследования влияния соотношения реагирующих веществ и молекулярной массы Na-КМЦ на содержание связанного ЭЦ в макромолекуле были проведены реакции при различных соотношениях КМЦ : ЭЦ и с Na-КМЦ, имеющими различные ММ. Результаты исследования приведены в таблице 2.

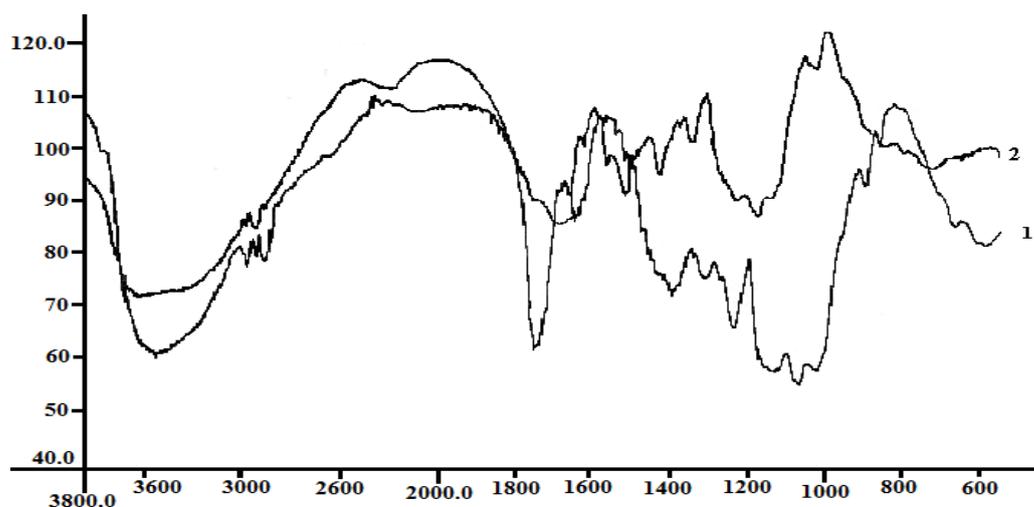


Рис. 1. ИК-спектры, снятые в таблетке с КВг; 1. Na-КМЦ; 2. Полимерный комплекс КМЦ с ЭЦ

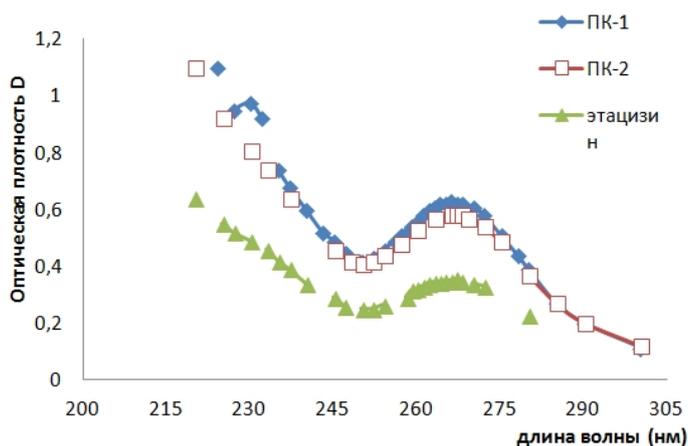


Рис. 2. УФ-спектры ЭЦ и полимерных комплексов КМЦ с ЭЦ.

1 – КМЦ с СП=357, содержание ЭЦ – 8,5 моль%. 2 – КМЦ с СП=75, содержание ЭЦ – 8,5 моль%. 3 – Этацизин гидрохлорид

Таблица 2. Влияние соотношения реагентов и ММ Na-КМЦ на содержание связанного ЭЦ

Мольное соотношение реагентов	ММ КМЦ, Да	*Содержание ЭЦ, моль %	Водорастворимость
1 : 1,00	75000	44,0	Не растворяется
1 : 0,50	75000	29,0	Не растворяется
1 : 0,25	75000	16,0	Растворяется
1 : 0,10	75000	8,5	Растворяется
1 : 1,00	16000	45,0	Не растворяется
1 : 0,50	16000	29,2	Не растворяется
1 : 0,25	16000	17,7	Плохо растворяется
1 : 0,10	16000	8,5	Растворяется
1 : 1,00	34200	43,4	Не растворяется
1 : 0,50	34200	29,2	Не растворяется
1 : 0,25	34200	16,9	Плохо растворяется
1 : 0,10	34200	7,48	Растворяется
1 : 1,00	54200	44,5	Не растворяется
1 : 0,50	54200	29,3	Не растворяется
1 : 0,25	54200	17,0	Плохо растворяется
1 : 0,10	54200	8,02	Растворяется
1 : 1,00	95000	44,2	Не растворяется
1 : 0,50	95000	29,0	Не растворяется
1 : 0,25	95000	15,8	Растворяется
1 : 0,10	95000	7,56	Растворяется

\* Предел ошибки определения содержания ЭЦ не более 0,5%.

Как следует из таблицы 2, при увеличении мольного соотношения КМЦ : ЭЦ от 1 : 0,10 до 1 : 1,0 соответственно увеличивается содержание ЭЦ от 7,5 моль% до 45 моль%, что указывает на увеличение степени замещения с увеличением содержания низкомолекулярного препарата в системе. Также установлено, что растворимость полимерного комплекса в воде зависит от содержания ЭЦ в макромолекуле. Проведенные исследования показали, что введение гидрофобной молекулы ЭЦ в макромолекулу Na-КМЦ приводит к нарушению гидрофильно-гидрофобного баланса макромолекулы в целом. При увеличении содержания ЭЦ вдоль цепи макромолекулы КМЦ более 16 моль%, продукт становится нерастворимым в воде, при этом процесс формирования растворимых ЛК определяется соотношением реагентов в системе и практически не зависит от ММ полимер носителя.

Исследованы фармако-токсикологические свойства полученных полимерных комплексов КМЦ, в частности, изучена острая токсичность и антиаритмическая активность. Определение острой токсичности полимерных комплексов выполнено на белых беспородных мышах массой 18–20 г обоего пола при внутрибрюшинном введении. Результаты экспериментов обрабатывали методом вариационной статистики. Расчеты ЛД<sub>50</sub> производили по методу Литчфилда и Уилкоксона.

На основании проведенных исследований были определены LD<sub>50</sub> полимерных комплексов, которые представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, химическое связывание ЭЦ к макромолекуле КМЦ уменьшает ее острую токсичность в несколько раз и при этом установлено, что ММ полимер-носителя не влияет на острую токсичность. При некоторых снижениях содержания ЭЦ в комплексах величины токсичности пропорционально уменьшаются.

Особенность строения ЛК на основе Na-КМЦи ЭЦ создает возможность их использования в качестве лекарственных систем с направленными транспортными свойствами и контролируемым выделением лекарственных препаратов. Антиаритмическая активность полимерных комплексов ЭЦ проведена на крысах при внутривенном и пероральном введениях (табл. 4).

Как следует из таблицы 4, полимерный комплекс ЭЦ в дозе 0,25 мг/кг удлиняет латентное время появления аритмии в 1,7 раза, при этом сокращает продолжительность аритмии в 2,7 раза ( $P = 0,02$ ), смертность крыс 14%. А в дозе 0,5 мг/кг полимерный комплекс ЭЦ удлиняет латентное время появления аритмии в 6,6 раза ( $P = 0,001$ ), продолжительность аритмии уменьшилась в 2,4 раза ( $P = 0,05$ ). Погибших животных нет. Данная доза полностью защищает животных от гибели, вызываемой аконитином. При введении полимерного комплекса в дозе 1 мг/кг в 2 раза увеличилось латентное время аритмии; продолжительность аритмии у крыс сократилась в 2,4 раза.

Таблица 3. Состав исследованных водорастворимых полимер комплексов ЭЦ и их LD<sub>50</sub>

Содержание ЭЦ, моль %	LD <sub>50</sub> , мг/кг	ММ, Да
100	35 (24÷45)	–
8,5	240 (205÷ 280)	16000
7,48	560 (410÷700)	34200
8,02	480 (310÷540)	54200
8,5	240 (205÷ 280)	75000
7,56	562 (410÷780)	95000

Таблица 4. Влияние полимерных комплексов ЭЦ на экспериментальную аконитиновую аритмию у крыс (ПК с 8,5 моль% ЭЦ и ММ полимер носителя 16000)

Число крыс в группе	Препараты и их сочетания	Доза, мг/кг	Латентное время аритмии, мин	Продолжительность аритмии, мин	Время гибели, мин	Число погибших крыс	Число крыс без аритмий
10	Аконитин 10 мкг/кг	–	1,54±1,39	87,33±11,85	16,57	7	0
7	ПК ЭЦ + Аконитин	0,25	9,0±3,46 P <sub>1-2</sub> =0,00...	27,5±1,73 P <sub>1-2</sub> =0,00...	–	1	2
7	ПК этацизин + Аконитин	0,5	28,75±10,24 P <sub>1-3</sub> =0,00..	30,0±19,3 P <sub>1-3</sub> =0,006	–	0	4
7	ПК этацизина + Аконитин	1,0	8,5±9,2 P <sub>1-4</sub> =0,016	10,5±10,6 P <sub>1-4</sub> =0,005	–	0	5
6	Этацизин + Аконитин	0,5	5,0±1,4 P <sub>1-5</sub> =0,05	53,3±38,2 P <sub>1-5</sub> =0,21	–	1	3
6	Этацизин + Аконитин	1,0	9,66±7,57 P <sub>1-6</sub> =0,004	49,0±1,41 P <sub>1-6</sub> =0,023	–	1	3

Примечание. Препарат аконитин использовался как вызывавший аконитиновую аритмию.

### Выводы

1. С целью синтеза полимерного носителя с различной ММ изучен процесс гетерогенного гидролиза промышленной Na-КМЦ в системе «минеральная кислота – этиловый спирт» при варьировании продолжительности процесса. Показано, что регулированием продолжительности и количества минеральной кислоты в системе создается возможность получения полимерных матриц Na-КМЦ с заданными макромолекулярными характеристиками.

2. Впервые исследован процесс синтеза ЛК с различным содержанием лекарственных компонентов с заданными значениями молекулярных масс полимера-носителя Na-КМЦ.

3. Систематически изучены растворимости и фармако-токсикологические свойства ЛК. Показано, что при увеличении содержания ЭЦ в ЛК более 16 мол% продукт становится нерастворимым в воде. Химическое связывание ЭЦ к макромолекуле КМЦ уменьшает ее острую токсичность в несколько раз.

4. Полимерные комплексы КМЦ с ЭЦ обладают выраженным антиаритмическим действием, антиаритмическая активность полимерного комплекса КМЦ с ЭЦ соответствует ЭЦ. Свойства комплексов КМЦ с ЭЦ значительно превышают по фармакологической широте свойства ЭЦ, что доказывает перспективность дальнейших исследований в качестве антиаритмического пролонгирующего средства.

### **Список литературы**

1. Чуешов И. Промышленная технология лекарств : учебник. Харьков, 2002. 715 с.
2. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов н/Д, 2002. 448 с.
3. Муратова С.А., Бурханова Н.Д., Югай С.М., Никонович Г.В., Пулатова Х.П., Рашидова С.Ш. Изучение взаимодействия в системах микрокристаллическая целлюлоза – лекарственные вещества // Химико-фармацевтический журнал. 2002. Т. 36, №11. С. 41–43.
4. Тенцова А.И., Алюшина М.Т. Полимеры в фармации. М., 1985. 256 с.
5. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: технология лекарственных форм. М., 2004. 464 с.
6. Boisseau P., Kiparissides C., Pavesio A., Saxl O. et al. Vision paper and basis for a strategic research agenda for nanomedicine // European Technology Platform in Nanomedicine – Nanotechnology for Health, Luxembourg, 2005. 37 p.
7. Хлусов И.А., Чучалин В.С., Хоружая Т.Г. Принципы создания и функционирования систем доставки лекарственных средств : учебное пособие. Томск, 2008. 81 с.
8. Хоружая Т.Г. Транспортные терапевтические системы доставки лекарственных веществ. Томск, 2000. 48 с.
9. Петропавловский Г.А. Гидрофильные и частично замещенные эфиры целлюлозы и их модификация путем химического сшивания. Л., 1988. 298 с.
10. Гальбрайт Л.С. Целлюлоза и ее производные // Соросовский образовательный журнал. 1996. №11. С. 47–53.
11. Бытеньский В.Я., Кузнецова Е.П. Производство эфиров целлюлозы. Л., 1974. 207 с.
12. Болотникова Л.С., Данилов С.Н., Самсонова Т.И. Метод определения вязкости и степени полимеризации целлюлозы // Журнал прикладной химии. 1966. Т. 39. №1. С. 179–180.
13. Дусниязов Б.З. Особенности синтеза, превращения карбоксиметилцеллюлозы и рассасывающиеся гемостатические материалы на ее основе : автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Ташкент, 1993. 23 с.
14. Хайтметова С.Б., Шомуротов Ш.А., Мухамеджанова М.Ю., Тураев А.С. Антиаритмический препарат на основе карбоксиметилцеллюлозы // Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации : тезисы научно-практической конференции. Ташкент, 2008. С. 120–121.
15. Хайтметова С.Б., Шомуротов Ш.А., Мухамеджанова М.Ю., Тураев А.С. Новый пролонгирующий антиаритмический препарат на основе карбоксиметилцеллюлозы // Актуальные проблемы химии природных соединений : тезисы докладов Международной конференции. Ташкент, 2009. С. 165.
16. Хайтметова С.Б., Тураев А.С. Полимерные лекарственные препараты на основе модифицированной карбоксиметилцеллюлозы // Узбекский химический журнал. 2011. Спец. выпуск. С. 12–15.

*Поступило в редакцию 17 декабря 2015 г.*

*После переработки 3 июля 2017 г.*

*Khaytmetova S.B.\*, Shomuratov Sh.A., Turaev A.S. SYNTHESIS AND STUDY OF PROPERTIES OF POLYMER COMPLEXES OF ETHACYZIN WITH CARBOXYMETHYLCELLULOSE*

*Institute of Bioorganic chemistry of the Uzbek Academy of Sciences, ul. Mirzo Ulugbeka, 83, Tashkent, 100125 (Uzbekistan), e-mail: ibchem@uzsci.net*

Last years intensive researches on creation of new prolonged preparations on the basis of natural polymeric carriers with the improved physical and chemical and pharmacological properties have been conducted.

One of approaches to the decision of the given problem is inclusion in a matrix of the polymeric carrier known medicinal preparations that will allow purposefully change their properties and activity. Natural polymers, in particular, polysaccharides, unlike synthetic polymers, are biocompatible and do not show collateral toxic effects in a contact with alive organism, and at the same time can improve bioavailability and prolonged action.

Carboxymethylcellulose macromolecule (CMC) as the carrier for physiologically active substance has great value, thanking its properties such as non-toxicity, biodegradability and etc.

With the purpose of obtaining of the prolonged preparation possessing anti-arrhythmic action, an interaction of Na-CMC with well known anti-arrhythmic preparation of ethacyzin hydrochloride (ETH) is investigated.

Na-CMC having various molecular weight, received by hydrolysis of industrial Na-CMC was used as a polymeric carrier. It is shown, that by the variation of time and molar ratio of mineral acid of system during the process of hydrolysis creates possibility of regulation by the molecular characteristics of polymeric matrix of Na-CMC.

For the first time, a process of synthesis of with the various contents of medicinal components is investigated at a variation of molecular structure of polymer of carrier Na-CMC.

Pharmaco-toxicological studies showed that the polymeric complexes CMC with ETH possess low toxicity in a comparison with ethacyzin, and that, it shows expressed anti-arrhythmic action. An anti-arrhythmic activity of polymeric complex of CMC with ETH is equal to the activity of ETH, but considerably exceeds it on pharmacological properties that prove perspectives of the further researches on it as a prolonged anti-arrhythmic means.

*Keywords:* Macromolecular medicinal system, anti-arrhythmic activity, aconitic arrhythmia, polymeric complex, ethacyzin, carboxymethylcellulose.

### References

1. Chueshov I. *Promyshlennaiia tekhnologiia lekarstv: uchebnik*. [Industrial technology of medicines: a textbook]. Khar'kov, 2002, 715 p. (in Russ.).
2. Milovanova L.N. *Tekhnologiia izgotovleniia lekarstvennykh form*. [Technology of manufacturing dosage forms]. Rostov-na-Donu, 2002, 448 p. (in Russ.).
3. Muratova S.A., Burkhanova N.D., Iugai S.M., Nikonovich G.V., Pulatova Kh.P., Rashidova S.Sh. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 2002, vol. 36, no. 11, pp. 41–43. (in Russ.).
4. Tentsova A.I., Aliushina M.T. *Polimery v farmatsii*. [Polymers in pharmacy]. Moscow, 1985, 256 p. (in Russ.).
5. Krasniuk I.N. *Farmatsevticheskaia tekhnologiia: Tekhnologiia lekarstvennykh form*. [Pharmaceutical technology: Technology of medicinal forms]. Moscow, 2004, 464 p. (in Russ.).
6. Boisseau P., Kiparissides C., Pavesio A., Saxl O. et al. *European Technology Platform in Nanomedicine – Nanotechnology for Health*, Luxembourg, 2005, 37 p.
7. Khlusov I.A., Chuchalin V.S., Khoruzhaia T.G. *Printsipy sozdaniia i funktsionirovaniia sistem dostavki lekarstvennykh sredstv. Uchebnoe posobie*. [Principles of creation and functioning of drug delivery systems. Tutorial]. Tomsk, 2008, 81 p. (in Russ.).
8. Khoruzhaia T.G. *Transportnye terapevticheskie sistemy dostavki lekarstvennykh veshchestv*. [Transport therapeutic drug delivery systems]. Tomsk, 2000, 48 p. (in Russ.).
9. Petropavlovskii G.A. *Gidrofil'nye i chastichno zameshchennye efiry tselliulozy i ikh modifikatsiia putem khimicheskogo sshivaniia*. [Hydrophilic and partially substituted cellulose ethers and their modification by chemical cross-linking]. Leningrad, 1988, 298 p. (in Russ.).
10. Gal'braikh L.S. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal*, 1996, no. 11, pp. 47–53. (in Russ.).
11. Bytenskii V.Ia., Kuznetsova E.P. *Proizvodstvo efirov tselliulozy*. [Production of cellulose ethers]. Leningrad, 1974, 207 p. (in Russ.).
12. Bolotnikova L.S., Danilov S.N., Samsonova T.I. *Zhurnal prikladnoi khimii*, 1966, vol. 39, no. 1, pp. 179–180. (in Russ.).
13. Dusniiazov B.Z. *Osobennosti sinteza, prevrashcheniia karboksimetiltsellulozy i rassasyvaiushchiesia gemostaticheskie materialy na ee osnove : avtoref. diss. ... kand. khim. nauk*. [Features of synthesis, transformation of carboxymethylcellulose and absorbable hemostatic materials on its basis : the author's abstract. diss. ... cand. chem. sciences.]. Tashkent, 1993, 23 p. (in Russ.).
14. Khaitmetova S.B., Shomurotov Sh.A., Mukhamedzhanova M.Iu., Turaev A.S. *Aktual'nye voprosy obrazovaniia, nauki i proizvodstva v farmatsii : tezisy dokladov nauchno-prakticheskaiia konferentsiia*. [Actual issues of education, science and production in pharmacy : theses of the reports scientific and practical conference]. Tashkent, 2008, pp. 120–121. (in Russ.).
15. Khaitmetova S.B., Shomurotov Sh.A., Mukhamedzhanova M.Iu., Turaev A.S. *Aktual'nye problemy khimii prirodnykh soedinenii : tezisy dokladov mezhdunarodnoi konferentsii*. [Actual problems of the chemistry of natural compounds : theses of the reports of the international conference]. Tashkent, 2009, p. 165. (in Russ.).
16. Khaitmetova S.B., Turaev A.S. *Uzbekskii khimicheskii zhurnal*, 2011, special issue, pp. 12–15. (in Russ.).

*Received December 17, 2015*

*Revised July 3, 2017*

\* Corresponding author.