

*В. В. Узбеков, Б. Ф. Абдуллаев, Ж. Ф. Зиявитдинов, У. Ж. Ишимов,  
Н. Ш. Бердиев, Ю. И. Ощепкова\*, Ш. И. Салихов*

## **РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА**

Институт биоорганической химии имени академика А. С. Садыкова Академии наук Республики Узбекистан, Узбекистан, 100125, Ташкент, ул. Мирзо-Улугбека, 83.

\* e-mail: joshepkova05@rambler.ru

Целью данной работы является получение липосомальной формы комплекса антиаритмического препарата Аллапинин® (лапаконитина гидробромид)/моноаммонийная соль глициризиновой кислоты (МАСГК) и исследование динамики высвобождения комплекса в среде, имитирующий солевой состав и pH сыворотки крови. В результате проведенных исследований получены липосомы, содержащие комплекс лапаконитина гидробромид/МАСГК, для которых определено, что наиболее предпочтительным соотношением фосфатидилхолина и холестерина является 5:2. В среде, имитирующей солевой состав и pH сыворотки крови (1,5 мМ натрия фосфат, pH 7,4 + 0,15 М NaCl), проведено исследование динамики высвобождения комплекса лапаконитина гидробромид/МАСГК из липосом, показавшее, что 32 % лапаконитина высвобождается в первые 30 мин, скорость высвобождения стабилизируется ко 2-му часу после введения и практически не снижается в последующие 3 часа эксперимента, что дает хорошие перспективы применения липосом, нагруженных комплексом лапаконитина гидробромид/МАСГК, в качестве пролонгированной формы.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания; антиаритмические препараты; Аллапинин®; лапаконитина гидробромид; моноаммонийная соль глициризиновой кислоты; липосомальная форма.

Распространение сердечно-сосудистых заболеваний приобрело эпидемический характер, о чем свидетельствует увеличивающийся удельный вес болезней системы кровообращения [1, 2]. Нарушения ритма и проводимости сердца или аритмии не выделяют в самостоятельную нозологическую единицу, так как считается, что они являются осложнениями или проявлениями основного патологического процесса [3, 4].

Аритмии осложняют течение острого инфаркта миокарда в 80 – 100 % случаев, усугубляя явления левожелудочковой недостаточности, и являются самой частой причиной смерти на догоспитальном этапе [1, 5]. Около 10 % больных, выживших после инфаркта миокарда, умирают в течение года от аритмий [6]. Поэтому нарушения ритма сердца являются одной из наиболее сложных и важных проблем в кардиологии [7]. Это объясняется, прежде всего, многообразием видов нарушений ритма сердца, частым их сочетанием, сложностью прогнозирования течения заболевания. Аритмии — одна из самых распространенных патологий (15 – 25 %) в практике кардиолога. Они могут приводить к выраженным нарушениям гемодинамики и часто определяют исход заболевания [8 – 10]. Нарушения сердечного ритма вносят значительный вклад в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, поэтому антиаритмическая терапия является одним из важнейших направлений современной кардиологии. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца требует понимания механизмов, лежащих в основе их возникновения, их клинических проявлений и возможных последствий, знания клинической фар-

макологии антиаритмических препаратов (ААП). Последнее включает в себя действие препаратов на электрофизиологические свойства нормальных и патологически измененных тканей сердца, на свойства миокарда и тонус сосудов, взаимодействие препаратов с автономной нервной системой и их влияние на другие органы и системы и, наконец, представления об их побочных эффектах и потенциальном взаимодействии с другими препаратами [11].

Фармакотерапия аритмий остается одним из ведущих методов лечения аритмий [12, 13] и вместе с тем одним из самых спорных и неравнозначно трактуемых разделов фармакокардиологии [14]. Главным требованием, предъявляемым к современному антиаритмическому средству, является оптимальное сочетание эффективности препарата с его безопасностью [15]. Учитывая темпы развития фармацевтической промышленности, экономический и научный потенциал фармацевтических фирм, можно было бы ожидать появление большого количества разнообразных эффективных антиаритмических препаратов. И действительно, количество средств с антиаритмогенной активностью, применяемых в кардиологии, в последние годы значительно выросло, но безопасность многих из них оставляет желать лучшего. В публикациях и научных дискуссиях отмечается серьезный пересмотр отношения к этой группе лекарственных препаратов. Главным направлением является стремление повысить безопасность противоаритмической терапии [16 – 18].

Побочные эффекты противоаритмических средств (ПАС) являются основной причиной, ограничиваю-

щей их применение [19]. Частота некоторых побочных эффектов очень высока, например, развитие волчаночноподобного синдрома при длительном применении новокаинамида наблюдается у 20 – 30 % больных; при приеме ритмилена у 56 % больных встречаются побочные эффекты, обусловленные его антихолинергическим влиянием.

Аритмогенное действие ПАС стоит особняком среди других побочных эффектов, так как именно оно, в основном, лимитирует применение этой группы препаратов. Аритмогенные, или проаритмические эффекты — это усиление аритмии или возникновение не наблюдавшейся ранее формы аритмии при лечении антиаритмическими средствами. По данным [20], аритмогенное действие ПАС наблюдается в 6 – 16 % случаев их применения.

Проведенный анализ литературных данных показывает актуальность поиска, изучения и усовершенствования антиаритмических препаратов, обеспечивающих улучшение их фармакокинетических и фармакодинамических свойств, а также возможность осуществления адресной доставки в органы и ткани для минимизации последствий сердечно-сосудистых заболеваний.

Лаппаконитина гидробромид — антиаритмический препарат, разработанный в СССР в конце 1970-х годов в Институте химии растительных веществ АН РУз, представляет собой бромистоводородную соль алкалоида лаппаконитина (рис. 1), получаемого из растительного сырья. Лаппаконитин содержится в корнях и наземной части растений аконита белоустого (*Aconitum leucostomum*) и аконита северного (*Aconitum septentrionale*).

Механизм действия лаппаконитина гидробромид сводится к блокаде быстрого входящего натриевого тока через мембрану кардиомиоцита, что делает его типичным антиаритмическим средством [21]. Рядом клинических исследований была доказана высокая эффективность длительного применения лаппаконитина гидробромид для профилактики угрожающих жизни желудочковых аритмий и внезапной смерти. Этот препарат относится к классу IC по классификации Vaughan — Williams [22].

Тем не менее, препарат обладает рядом внекардиальных побочных эффектов, связанных с влиянием на центральную нервную систему, не позволяющим у части больных в полной мере добиться желаемого антиаритмического действия или при его достижении продолжить лечение [22, 23]. Они проявляются такими симптомами, как головокружение, диплопия, нарушение координации движений. Все эти побочные действия имеют отчетливую связь с дозой препарата, усиливаясь при ее увеличении, что определяет в ряде случаев невозможность достижения антиаритмического эффекта препарата, также зависящего от дозы. Описанная картина делает актуальной и практически значимой задачу поиска путей устранения нежелательных побочных эффектов лаппаконитина гидробромид-

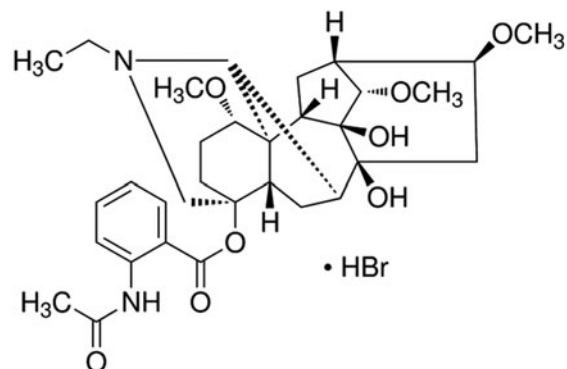


Рис. 1. Структурная формула лаппаконитина гидробромид.

да, что возможно через изменение лекарственной формы препарата.

Одновременно можно получить пролонгированное действие препарата за счет увеличения разовой дозы, что позволит применять его с меньшей кратностью приемов в сутки и обеспечит удобство его использования при длительном лечении.

В последние десятилетия было предпринято много попыток для снижения токсичности лекарственных препаратов, в ходе которых было исследовано множество соединений-носителей, и оказалось, что наилучшими носителями лекарств и наиболее эффективными средствами доставки различных препаратов являются липосомы. Липосомальные формы лекарственных препаратов, из-за своего сродства к материалу природных мембран, обладают высокой биосовместимостью и мембранотропностью, легко биodeградируемы, уменьшают острую токсичность инкорпорированного лекарственного препарата и, в то же время, защищают его от ингибиторов и ферментов крови. Следует отметить, что благодаря полусинтетической природе, возможно получение липосом широкого спектра физических свойств, состава поверхности, природы включаемых веществ [24].

При создании препарата в липосомальной форме преследуется цель защитить лекарственное средство от ферментативного расщепления в организме, при этом обеспечив высвобождение из липосомы с оказанием нужного лечебного эффекта в месте, где локализуется патологический процесс. Липосомы представляют собой замкнутые везикулы, имеющие, по меньшей мере, один липидный бислой, окружающий гидрофильное ядро. Внутрелипосомальное пространство и липидный слой(и) могут удерживать большое разнообразие веществ, включая лекарственные средства, косметические средства, диагностические реагенты, генетический материал и биоактивные соединения. Так как нетоксичные липиды служат в качестве основы для липосом, они в основном проявляют низкую токсичность. Низкая токсичность, вместе со способностью липосом повышать продолжительность циркуляции в плазме агентов, делает липосомы пригодными в качестве носителей, особенно для доставки фармацевтически активных агентов. Включенные в

липосомы лекарственные вещества, будучи изолированными липидной мембраной от повреждающих воздействий внешних условий, в частности от разрушения в желудочно-кишечном тракте, становятся более устойчивыми в организме, и при этом в меньшей степени оказывают общее токсическое действие на организм. Липосомы, по пути своего следования, сами лишены свойств антигена, надежно укрывают нагруженный препарат от контакта с иммунной или ферментными системами, сохраняя активность препарата и предупреждая возникновение защитных и аллергических реакций организма.

Уникальной особенностью липосом является возможность доставки лекарственных препаратов внутрь клеток, с которыми они взаимодействуют путем слияния или эндоцитоза. Модифицируя мембрану липосом молекулами, обеспечивающими «узнавание» клетки или органа-мишени, можно осуществлять направленную транспортировку лекарств, одновременно снижая терапевтическую дозу.

Ранее нами были получены комплексы лаппаконитина гидробромида с моноаммонийной солью глицирризиновой кислоты (МАСГК) в мольном соотношении 1/2 и 1/4 и изучена их биологическая активность на фоне аконитиновой аритмии в сравнении с исходным лаппаконитина гидробромидом [25]. Было показано, что комплексное соединение 1/4 обладает более выраженной антиаритмической активностью и сохраняет восстановленную сократительную активность в течение более длительного времени.

С целью дальнейшего совершенствования препарата, а также снижения токсичности и терапевтической дозы предполагалось получение липосомальной формы сконструированного комплекса.

Целью данной работы является получение липосомальной формы комплекса антиаритмического препарата Аллапинин® (лаппаконитина гидробромид)/моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (МАСГК) и исследование динамики высвобождения комплекса в среде, имитирующий солевой состав и pH сыворотки крови.

### *Экспериментальная часть*

Для получения супрамолекулярных комплексов в работе использована моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (МАСГК) со степенью чистоты 95 % (Sigma-Aldrich, CAS Number 53956-04-0); Аллапинин® (лаппаконитина гидробромид) (Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова, Республика Узбекистан); фосфатидилхолин (Институт биоорганической химии им. акад. А. С. Садыкова, Республика Узбекистан, по Ts 03535693 – 35:2020), холестерин (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd., India). Остальные реактивы марки «х.ч.» и «ос.ч.».

**Получение комплекса лаппаконитина гидробромида с моноаммонийной солью глицирризиновой кислоты в соотношении 1/4.** К раствору 357,6 мг МАСГК (М.м. 894) в 100 мл 35 % раствора этанола в

воде добавляли раствор 66,5 мг лаппаконитина гидробромида (М.м. 665) в 10 мл этанола и перемешивали на магнитной мешалке 1 ч. Затем растворители удаляли на ротационном испарителе, и остаток сублимационно высушивали. Получали 434,1 мг комплекса лаппаконитина гидробромида с МАСГК в молярном соотношении 1/4 в виде белого аморфного порошка [25].

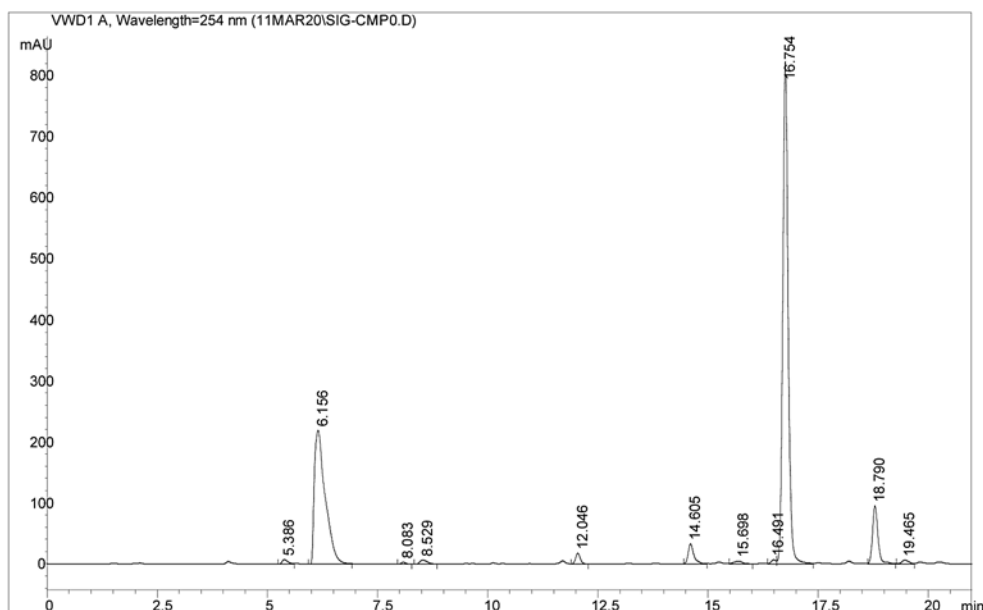
**Получение липосом, нагруженных комплексом лаппаконитина гидробромида с моноаммонийной солью глицирризиновой кислоты в соотношении 1/4** осуществляли методом диспергирования липидного слоя. Для этого аликвоту раствора фосфатидилхолина в спирте или хлороформе известной концентрации, а также навеску холестерина, взятые в весовом соотношении от 5:2 до 5:1 соответственно, помещали в круглодонную колбу и добавляли необходимое количество комплекса в виде его раствора в метаноле. Растворители удаляли на ротационном испарителе, добавляли хлороформ для полного растворения всех компонентов и медленно, без применения водяной бани, упаривали его так, чтобы компоненты образовали тонкую пленку на поверхности колбы.

Полученную липидную пленку гидратировали 1–2 мл изотонического фосфатно-солевого буфера Дюльбекко (ФСБД) [26, 27] без добавления ионов кальция и магния при постоянном перемешивании на вибромешалке до образования дисперсии молочно-белого цвета. Объем довели ФСБД до 3–5 мл, эмульсию центрифугировали 3–5 мин при 5000–6000 об/мин, супернатант отбрасывали, осадок диспергировали в ФСБД, процедуру повторяли. Готовые липосомы диспергировали для хранения и дальнейшего использования в ФСБД, либо переводили в физиологический раствор Кребса — Рингера.

**Определение концентрации препарата фосфолипидов.** По 3–5 мл этанольного раствора фосфолипидов, взятые мерной пипеткой, наливали в заранее взвешенные сухие бюксы, которые помещали в сушильный шкаф, установленный на температуру 110–120° С. Оставляли на 2 ч и взвешивали до постоянной массы, следя за тем, чтобы окраска сухого остатка не усиливалась. Вес препарата рассчитывали по разности весов, которые затем усредняли, концентрацию — отношением веса и объема раствора, помещенного в бюкс.

**Определение индекса окисленности (перекисного индекса Кляйна) липосомальных ФЛ.** Эмульсию липосом осаждали центрифугированием и растворяли в этаноле так, чтобы оптическая плотность при 215 нм составляла не более 0,8–0,9, и определяли их оптическую плотность при 215 и 233 нм против этанола. Индекс окисленности рассчитывали, как отношение  $A_{233}/A_{215}$  [28].

**Определение перекисного числа.** Метод основан на реакции взаимодействия продуктов окисления лецитина с йодистым калием в смеси ледяной уксусной кислоты и хлороформа с последующим количественным определением выделившегося йода раствором тиосульфата натрия титриметрическим методом.



**Рис. 2.** ВЭЖХ-хроматограмма комплекса лаппаконитина гидробромид/МАСГК 1/4. Колонка Supelco Discovery HS C18 4.6 × 75 mm, градиент MeCN/0,05 % трифторуксусная кислота (ТФУ) 25 – 45 % в течение 20 мин, скорость потока 0,7 мл/мин.

Объем спиртового раствора фосфолипидов, содержащий около 0,5 г вещества, помещали в маленькую круглодонную колбу и удаляли этанол на ротаторном испарителе при 40 – 50 °С. К остатку добавляли 3 мл смеси ледяной уксусной кислоты и хлороформа в соотношении 3:2, перемешивали в течение 1 мин до полного растворения образца, затем добавляли 50 мкл насыщенного раствора иодида калия, снова перемешивали и оставляли на 20 мин в темном месте. После этого добавили 3 мл дистиллированной воды, 0,2 мл 1 % раствора крахмала и титровали 0,002 н. раствором тиосульфата натрия до исчезновения синей окраски. 0,002 н. раствор тиосульфата натрия получали разведением из 0,1 н. раствора, концентрацию которого, в свою очередь, определяли по первичному стандарту бихромата калия.

**Определение среднего размера частиц методом оптической турбидиметрии.** Для оценки среднего размера частиц эмульсию разбавляли водой так, чтобы  $A_{400}$  было  $\leq 0,8 - 0,9$ , и фотометрическим методом измеряли величины поглощения в интервале длин волн 400 – 700 нм с шагом 50 нм, получая, таким образом, спектр мутности данной дисперсной системы. Представляли полученные данные в виде десятичных логарифмов и строили зависимость  $\lg A$  от  $\lg \lambda$ , которая в соответствии с уравнением  $D = \lambda^{-n}$  представляет собой прямую линию, по методу наименьших квадратов определяли уравнение полученной прямой и тангенс угла ее наклона, который равен показателю степени  $n$  со знаком «минус». Далее определяли значение параметра  $Z$  и по уравнению

$$Z = \frac{8\pi r}{\lambda_{\text{cp}}}$$

вычисляли средний размер частиц  $r$  ( $r = (\lambda_{\text{cp}} Z) / 8\pi$ , где  $\lambda_{\text{cp}}$  — середина интервала длин волн, в котором получали спектр ( $\lambda_{\text{cp}} = (\lambda_1 + \lambda_2) / 2$ ,  $\lambda_1 + \lambda_2$  — границы интервала).

#### Результаты и их обсуждение

Полученную форму суспензии липосом характеризовали по содержанию инкорпорированных компонентов — лаппаконитина гидробромида, МАСГК, а также по среднему размеру частиц суспензии.

Для одновременного определения инкорпорированных компонентов методом ВЭЖХ были подобраны условия (рис. 2).

Лаппаконитина гидробромид проявлялся в виде пика со временем удерживания (ВУ) 16,75 мин. МАСГК проявлялась в виде пика на 6,16 мин.

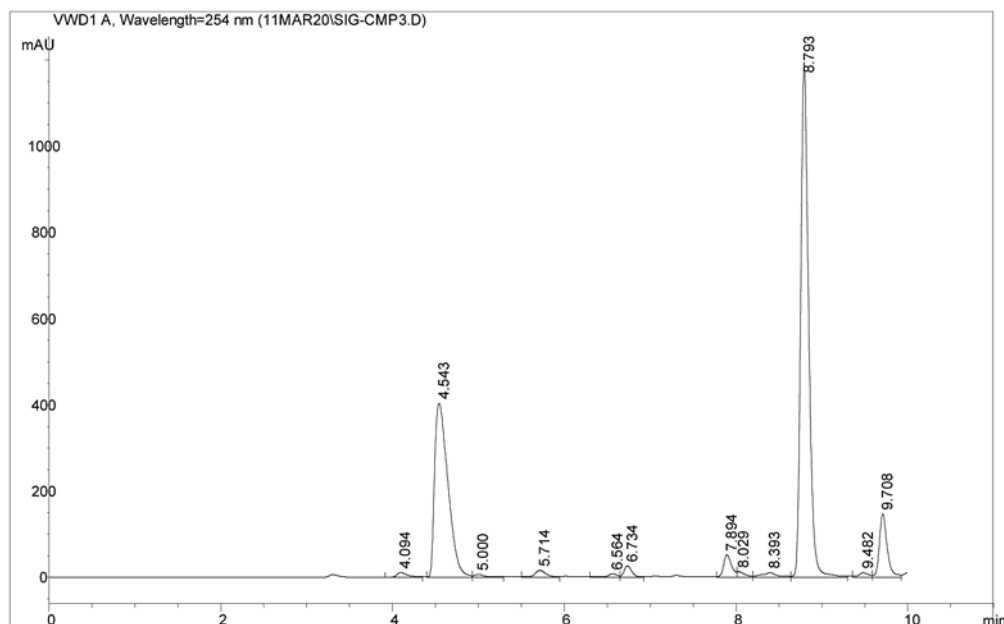
Так как компоненты липосомальной мембраны неразстворимы в воде, для определения инкорпорированных компонентов осажденную эмульсию растворяли в хлороформе и комплекс лаппаконитина гидробромида с МАСГК экстрагировали 40 % этанолом в 0,05 % водной трифторуксусной кислоте (ТФУ), отделяя нижний водный слой на делительной воронке.

Кроме того, условия ВЭЖХ были оптимизированы с целью уменьшения времени анализа, которое достигло 10 мин (рис. 3).

Количественное определение проводили в соответствии с калибровочными данными, полученными анализом растворов МАСГК известных концентраций.

Стандартизацию по среднему размеру частиц липосомальной суспензии проводили методом спектра мутности (оптической турбидиметрии). Для этого разводили суспензию ФСБД так, чтобы ее поглощение при 400 нм против ФСБД не превышало 0,8 – 0,9 е.о.п. Далее измеряли поглощение суспензии при 500, 600 и





**Рис. 3.** ВЭЖХ-анализ экстракта растворенной в хлороформе суспензии липосом комплекса лаппаконитина гидробромид/МАСГК 1/4. Колонка Supelco Discovery HS C18 4.6 × 75 mm, градиент MeCN/0,1 % ТФУ 25 – 55 % в течение 10 мин, скорость потока 0,7 мл/мин. ВУ МАСГК — 4,54 мин; ВУ лаппаконитина гидробромида — 8,79 мин.

700 нм, переводили значения в логарифмическую форму и получали линейную форму спектра. Методом наименьших квадратов вычисляли тангенс угла наклона полученной прямой (значение волнового экспонента), по таблице находили параметр  $Z$  в эмпирическом соотношении Геллера, предложенном для частиц, не подчиняющихся классическому рэлеевскому светорассеянию ( $r_{cp} \geq 1/20\lambda$ ):  $Z = 8\pi r_{cp}/\lambda_{cp}$ , откуда  $r_{cp} = Z\lambda_{cp}/8\pi$  (нм) (табл. 1).

Наиболее предпочтительным соотношением фосфатидилхолина и холестерина, используемым при получении липосомальной формы, оказалось соотношение 5:2. Холестерин повышает прочность образующейся фосфолипидной оболочки липосом, за счет чего частицы становятся более стабильными и увеличивается время высвобождения комплекса лаппаконитина гидробромида/МАСГК из липосом.

Одним из основополагающих показателей качества липосомальных препаратов является окисленность фосфолипидов, характеризуемая значением индекса окисленности  $I_o$ . Нормальным значением индекса окисленности является показатель 0,4.

Альтернативным показателем количества перекисей является перекисное число, показывающее число молей активного кислорода, вызывающего выделение йода при взаимодействии с избытком йодистого калия в кислой среде с последующим оттитровыванием выделившегося йода тиосульфатом натрия. Значение перекисного числа в моль/кг активного кислорода должно составлять не более 10,0.

Для изучения свободно-радикального окисления использовали определение перекисного индекса Кляйна, выражающегося в отношении оптических плотностей при 233 и 215 нм. Для этого препараты растворя-

**Таблица 1**  
**Средние размеры липосомальных частиц при различных соотношениях фосфатидилхолина и холестерина ( $M \pm m, n = 6, p \leq 0,5$ )**

Соотношение фосфатидилхолин: холестерин	Угловой коэффициент	$Z_{выч}$	$\lambda_{min}$ , нм	$\lambda_{max}$ , нм	$\lambda_{cp}$ , нм	$r_{cp}$ выч, нм
5:1	1,002 ± 0,01	12,47 ± 0,1	400	1000	700	265 ± 1,03
5:2	0,810 ± 0,002	13,19 ± 0,3	400	1000	700	263 ± 2,1

**Таблица 2**  
**Величины оптического поглощения и индекс окисленности фосфолипидов ( $M \pm m, n = 6, p \leq 0,5$ )**

Образец	$A_{233}$	$A_{215}$	Индекс окисленности $I_o$
Спиртовой раствор фосфолипидов	0,138 ± 0,02	0,840 ± 0,01	0,164 ± 0,03

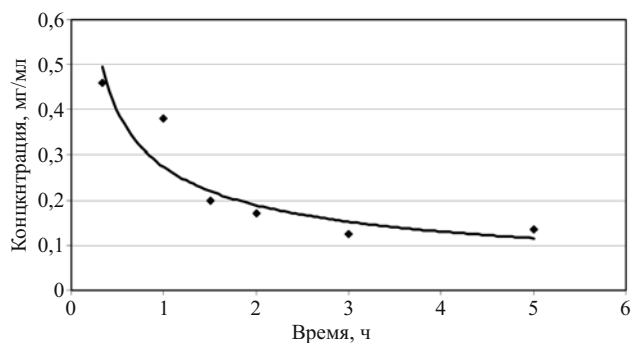


Рис. 4. Кинетическая кривая высвобождения лаппаконитина гидробромида из его липосомальной формы.

ли в этаноле, при необходимости разбавляли и определяли оптическую плотность раствора при двух длинах волн.

Индекс окисленности  $I_o$  вычисляли как отношение оптических плотностей при 233 и 215 нм:  $I_o = A_{233}/A_{215}$  (табл. 2).

По полученным результатам, величина индекса окисленности равна 0,164, что является приемлемым и говорит о высоком качестве препарата фосфолипидов, предназначенного для изготовления липосом.

Перекисное число определяли по модифицированной методике, описанной в [29]. Вычисление перекисного числа производили по формуле:

$$X = 1000 \frac{(V_1 - V_0)C}{m}, \text{ ммоль/кг.}$$

На титрование пошло 1,80 мл 0,001 н. раствора тиосульфата натрия ( $V_1$ ). На титрование холостой пробы пошло 0,05 мл того же раствора ( $V_0$ ). Масса навески ( $m$ ) — 0,297 г.

Таким образом, перекисное число оказалось равным 5,7 ммоль/кг активного кислорода, что является приемлемым результатом.

Так как предполагается применение липосомально-го препарата лаппаконитина гидробромида в качестве инъекционной формы, было проведено исследование динамики высвобождения комплекса лаппаконитина гидробромида/МАСГК из его липосом в среде, имитирующей солевой состав и рН сыворотки крови

Таблица 3  
Динамика высвобождения комплекса лаппаконитина гидробромида/МАСГК из его липосомальной формы в условиях имитации солевого состава и кислотности сыворотки крови ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ ,  $p \leq 0,5$ )

Время, ч	A	Концентрация, мг/мл	Общее количество, мг
0,33	1,448 ± 0,01	0,460 ± 0,04	1,472 ± 0,02
1	1,196 ± 0,04	0,380 ± 0,002	1,216 ± 0,001
1,5	0,528 ± 0,01	0,168 ± 0,01	0,538 ± 0,01
2	0,536 ± 0,02	0,170 ± 0,12	0,544 ± 0,1
3	0,397 ± 0,001	0,126 ± 0,01	0,403 ± 0,03
5	0,424 ± 0,003	0,135 ± 0,01	0,432 ± 0,01
			Σ 4,6 ± 0,04 мг

(1,5 mM натрия фосфат, рН 7,4 + 0,15 M NaCl). Для этого были получены липосомы, содержащие 10 мг/мл комплекса лаппаконитина гидробромида/МАСГК, соотношение фосфатидилхолина и холестерина 100:40 (5:2). К эмульсии добавляли каждый раз 3,2 мл среды, периодически покачивали, по достижении урочного времени центрифугировали 5 мин при 6000 об/мин, концентрацию комплекса лаппаконитина гидробромида/МАСГК в супернатанте определяли фотометрически (рис. 4, табл. 3).

По форме кривой (рис. 4) видно, что скорость высвобождения стабилизируется ко 2-му часу после введения и практически не снижается в последующие 3 ч эксперимента, что дает хорошие перспективы применения липосом, нагруженных комплексом лаппаконитина гидробромида/МАСГК, в качестве его пролонгированной формы.

Профиль высвобождения липосомальной формы характеризуется выходом 32 % активного начала в первые 30 мин и замедленным высвобождением оставшейся части в течение последующих часов эксперимента.

Таким образом, в ходе проведенных исследований получены липосомы, содержащие комплекс лаппаконитина гидробромида/МАСГК, для которых определено, что наиболее предпочтительным соотношением фосфатидилхолина и холестерина, используемым при получении липосомальной формы, является соотношение 5:2. В среде, имитирующей солевой состав и рН сыворотки крови (1,5 mM натрия фосфат, рН 7,4 + 0,15 M NaCl), проведено исследование динамики высвобождения комплекса лаппаконитина гидробромида/МАСГК из липосом, показавшее, что 32 % лаппаконитина высвобождается в первые 30 мин, скорость высвобождения стабилизируется ко 2-му часу после введения и практически не снижается в последующие 3 ч эксперимента, что дает хорошие перспективы применения липосом, нагруженных комплексом лаппаконитина гидробромида/МАСГК, в качестве его пролонгированной формы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Окоороков, *Диагностика болезней внутренних органов*, т. 7, Медицинская литература, Москва (2006).
2. Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревивили, Д. Ф. Егоров и др., *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 1(25), 33 – 38 (2006).
3. П. Х. Джанашия, В. И. Шевченко, Н. Д. Джанашия и др., *Рос. кардиол. журн.*, № 1, 16 – 18 (1999).
4. Д. В. Преображенский, А. В. Маренич, Т. А. Андрейченко и др., *Consilium medicum*, № 3, 164 – 174 (2002).
5. А. Л. Сыркин, А. В. Добровольский, *Consilium Medicum*, № 10, 492 – 496 (2001).
6. Дж. Констант, *Клиническая диагностика заболеваний сердца*, пер. с англ., Бино, Москва (2004).
7. П. Х. Джанашия, Н. М. Шевченко, Н. Д. Джанашия и др., *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2(2), 97 – 99 (2002).
8. Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, *Сердечно-сосудистая недостаточность*, 1(3), 7 – 11 (2002).
9. Б. Я. Барт, О. Л. Смирнова, В. Г. Ларин и др., *Кардиология*, 3(37), 33 – 36 (1997).

10. В. Д. Вахляев, А. В. Недоступ, и др., *Рос. мед. журн.*, № 2, 54 – 56 (2000).
11. Г. М. Соловьян, Т. В. Михалева, *Український кардіологічн. журн.*, 2(26), 76 – 90 (2019).
12. S. M. Coble, *Eur. Heart J.*, **18**, 33 – 39 (1997).
13. D. C. Harrison, *Am. J. Cardiol.*, **50**, 185 – 187 (1985).
14. Д. Ф. Егоров, Л. А. Лещинский, А. В. Недоступ и др., *Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века*, Медицина, Санкт-Петербург — Ижевск (2000), сс. 15 – 82.
15. Л. А. Лещинский, Е. Е. Тюлькина, С. А. Пупыдова и др., *Рос. кардиол. журн.*, № 1, 10 – 14 (2000).
16. В. Л. Дощинин, *Лечение аритмий сердца*, Медицина, Москва (1999).
17. Ю. Н. Гришкин, *Дифференциальная диагностика аритмий. Атлас электрокардиограмм и внутрисердечных электрограмм с подробными комментариями*, Фолиант, Санкт-Петербург (2000).
18. С. П. Голицын, *Сердце: журнал для практикующих врачей*, **2**(2), 57 – 64 (2002).
19. A. D. Bangham, R. W. Horne, *J. Mol. Biol.*, **8**, 660 – 668 (1964).
20. G. Whitteridge, *The anatomical lectures of William Harvey*, UK: E. & S. Livingstone, Edinburgh and London (1964).
21. С. Ф. Соколов, Ф. Н. Джагангиров, *Кардиология*, № 7, 96 – 102 (2002).
22. S. F. Sokolov, M. M. Belyaeva, S. A. Bakalov, et al., *Cardiology*, **4**, 45 – 52 (2017).
23. F. N. Dzhakhangirov, S. F. Sokolov, *New antiarrhythmic medicine Allapinin (pharmacology and clinical use)*, Tashkent (2004).
24. D. D. Lasic, *Liposomes: From Physics to Applications*, Elsevier, Amsterdam (1993).
25. Ж. Ф. Зиявитдинов, У. Ж. Ишимов, Н. Ш. Бердиев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **56**(2), 25 – 32 (2022); *Pharm. Chem. J.*, **56**(2), 167 – 173 (2022).
26. R. Dulbecco, M. Vogt, *J. Exp. Med.*, **99**, 167 – 182 (1954).
27. J. Sambrook, E. R. Fritsch, T. Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (2nd ed), Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, Vol. 3, appendix B.12 (1989).
28. M. Antolovich, P. D. Prenzler, E. Patsalides, et al., *Analyst*, **127**, 183 – 198 (2002).
29. ГОСТ P53970-2010. Добавки пищевые лецитины E322. Общие технические условия.

Поступила 02.03.22

## DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND EXPERIMENTAL STUDY OF THE LIPOSOMAL FORM OF AN ANTIARRHYTHMIC DRUG

V. V. Uzbekov<sup>1</sup>, B. F. Abdullaev<sup>1</sup>, Zh. F. Ziyavitdinov<sup>1</sup>, U. Zh. Ishimov<sup>1</sup>, N. Sh. Berdiev<sup>1</sup>, Yu. I. Oshchepkova<sup>1,\*</sup>, and Sh. I. Salikhov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100125 Uzbekistan

\* e-mail: joshchepkova05@rambler.ru

The aim of this work was to obtain liposomal form of the complex of antiarrhythmic drug allapinin (lappaconitine hydrobromide) and monoammonium salt of glycyrrhizic acid (MASGA) and to study the dynamics of allapinin/MASGA complex release in a medium that modeled the salt composition and pH of the blood serum. As a result, liposomes containing the allapinin/MASGA complex were obtained, for which it was found that the most preferred ratio of phosphatidylcholine and cholesterol is 5:2. A medium simulating the salt composition and pH of blood serum (1.5 mM sodium phosphate pH 7.4 + 0.15 M NaCl) was used to study the dynamics of allapinin/MASGA complex release from liposomes. Results showed that 32% of lappaconitine was released for the first 30 min, the release rate stabilized within 2 h after administration, and then remained almost not decreasing in the next 3 h of experiment. This behavior shows good prospects for the use of liposomes loaded with allapinin/MASGA complex as a prolonged drug release form.

**Keywords:** cardiovascular diseases; antiarrhythmic drugs; allapinin; lappaconitine hydrobromide; monoammonium salt of glycyrrhizic acid; allapinin release; liposomal form; artificial blood serum.