

Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Цифровые лекарства на стыке наук» (Красноярск, 2016)



© БАБКИН В. А., ЗАРУБАЕВ В. В., НЕВЕРОВА Н. А., МЕДВЕДЕВА Е. Н.

УДК 544.16; 668.411:674.032.14:678.029; 615.322:616.921.5

КЛАТРАТЫ РЕМАНТАДИНА С АРАБИНОГАЛАКТАНОМ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

В. А. Бабкин¹, В. В. Зарубаев², Н. А. Неверова¹, Е. Н. Медведева¹

¹ФГБУ Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН; ²ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России.

Резюме. Механохимической обработкой смеси ремантадина и арабиногалактана, выделенного из древесины лиственницы, получены клатратные комплексы. Показана эффективность использования клатратов ремантадина с фрагментированным арабиногалактаном при гриппозной инфекции (повышение индекса защиты на 16,7 % по сравнению с ремантадином).

Ключевые слова: ремантадин, арабиногалактан, механохимическая обработка, противовирусная активность.

CLATHRATES OF RIMANTADINE WITH ARABINOGALACTAN HAVING ANTIVIRAL ACTIVITY

V. A. Babkin, V. V. Zarubaev, N. A. Neverova, E. N. Medvedeva

Abstract. By mechanochemical processing of the mixture of rimantadine and arabinogalactan recovered from larch wood, were obtained clathrate complexes. Was shown the efficiency of the use of rimantadine clathrates with fragmented arabinogalactan at influenza infection (increased protection index by 16.7% compared to rimantadine).

Key words: rimantadine, arabinogalactan, mechanochemical processing, antiviral activity.

В последние годы интенсивно развивается направление повышения биодоступности и эффективности лекарственных веществ (ЛВ) путем их модификации синтетическими или природными полимерами [1]. Применение для модификации ЛВ природных полимеров, в частности, полисахаридов, более предпочтительно благодаря их низкой токсичности и иммуномодулирующей активности. Наиболее перспективным для этой цели является арабиногалактан (АГ) – водорастворимый полисахарид, выделяемый из древесины лиственницы. Арабиногалактан характеризуется низкой токсичностью и высокой биологической активностью. Показано, что использование АГ в качестве матрицы-носителя ЛВ позволяет снизить токсичность,

обеспечить биодоступность и пролонгированность действия последних. При этом наблюдается усиление терапевтического действия фармакона [2].

Одним из наиболее изученных высокоэффективных противовирусных препаратов является ремантадин, обладающий активностью в отношении штаммов вируса гриппа А, вирусов герпеса I и II типа и клещевого энцефалита.

Создание водорастворимых молекулярных комплексов ремантадина с АГ позволит расширить номенклатуру эффективных и безопасных противовирусных средств. Перспективность использования арабиногалактана основывается на его высокой иммуностимулирующей активности и мембранотропности,

а также на полученных ранее данных о собственной противовирусной активности АГ [3].

Для механохимического получения клатратов использовали опытно-промышленный образец АГ с молекулярной массой (ММ) 12050 Да, а также продукт его фрагментации (ММ 5980 Да, АГ-1). Методики фрагментации АГ и твердофазного синтеза клатратов, а также их физико-химические свойства представлены в работе [4]. Соотношение ремантадина и АГ в клатратах 1 : 5. Исследование противовирусной активности полученных комплексов проводили на беспородных белых мышах с использованием адаптированного к мышам вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2). Исследуемые препараты (50 мг/кг в пересчете на ремантадин) вводили животным перорально в объеме 0,2 мл один

раз в сутки в течение 5 дней, начиная с 1-ых суток после инфицирования животных. Препарат сравнения – ремантадин применяли по той же схеме. В качестве плацебо контрольной группе животных вводили физиологический фосфатный буфер.

Представленные в таблице 1 результаты свидетельствуют о том, что использование клатрата на основе фрагментированного арабиногалактана повышает протективную активность препарата на 16,7 % по сравнению с ремантадином и его клатратом с исходным АГ.

Несмотря на то, что индекс защиты клатрата ремантадина с исходным АГ не отличается от индекса защиты самого ремантадина, применение комплекса предпочтительно благодаря иммуностимулирующей активности АГ.

Таблица 1

Результаты исследования противовирусной активности

Препарат	Кол-во животных в группе	Смертность по дням									СПЖ, сут.	Смертность, %	Индекс защиты, %
		6	7	8	9	10	11	12	13	14			
Ремантадин/ АГ (12050)	10		1		1						13,6	20,0	75,0
Ремантадин/ АГ -1 (5980)	10					1					14,5	10,0	87,5
Ремантадин	10				2						13,8	20,0	75,0
Контроль	10	4	2	1	1						8,5	80,0	---

Литература

1. Gaikwad D., Dhawale S., Khandare J. et al. Polymer-Drug Conjugates: Recent Achievements (Review) // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 200-208.
2. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г. и др. Механохимическое получение и фармакологическая активность водорастворимых межмолекулярных комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ // Известия РАН. Серия Химия. – 2008. – № 6. – С. 1274-1282.
3. Зарубаев В.В., Остроухова Л.А., Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Киселев О.И. Противовирусные препараты на основе биологически активных веществ из древесины лиственницы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – № 1 (71). – С. 76-80.
4. Babkin V. A., Medvedeva E. N., Neverova N. A., Levchuk A. A., Sapozhnikov A.N. Mechanical composites of rimantadine and larch arabinogalactan // Chemistry of Natural Compounds. – 2014. – Vol. 50, № 2. – P. 225-229.