

## Низкомолекулярные соединения

УДК 544.16; 668.411:674.032.14:678.029

### ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ БИОМАССЫ ЛИСТВЕННИЦЫ

© В.А. Бабкин

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,  
ул. Фаворского, 1, г. Иркутск, 664033 (Россия), e-mail: babkin@irioch.irk.ru

Механохимической обработкой образцов противовирусных препаратов арбидола и ремантадина с арабиногалактаном из древесины лиственницы получены биокомпозиты и исследованы их физические и биологические свойства. Показано, что доза введенных препаратов может быть существенно снижена при сохранении адекватного уровня противовирусной активности немодифицированных препаратов. Исследована противовирусная активность комплексных препаратов дигидрохверцетина с арабиногалактаном. Изучен качественный и количественный состав изомеров дигидрохверцетина.

*Ключевые слова:* арбидол, ремантадин, дигидрохверцетин, арабиногалактан, лиственница, механохимическая обработка, биокомпозиты, противовирусные свойства, изомеризация.

#### Введение

Вопросы коррекции структурно-функционального состояния организма человека биогенными соединениями нового поколения представляют интерес в современном обществе. Разработка и научное обоснование инновационных лекарственных препаратов на основе исследования и изучения потенциала средств растительного происхождения, ранее не апробированных в официальной фармакологии, представляет собой актуальную проблему современной медицины. Значительный интерес представляют биологически активные вещества, выделяемые из древесины лиственницы Сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) и лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii* (Rupr.) Rupr.). Это прежде всего биофлавоноид дигидрохверцетин (ДКВ), имеющий высокую антиоксидантную активность и хорошую биодоступность, а также арабиногалактан (АГ) – природный полисахарид, перспективный пребиотик и иммунокорректор.

Многовековой опыт фармакологии доказывает, что эффективность препарата в значительной мере обусловлена лекарственной формой, обеспечивающей необходимую биодоступность действующего начала. В настоящее время осуществляются поиски эффективных средств адресной доставки препарата к тканям и клеткам – мишеням. Одним из таких средств может служить природный водорастворимый полисахарид арабиногалактан, главная цепь его высокоразветвленных макромолекул состоит из галактопиранозильных звеньев, соединенных  $\beta$ -(1→3) связью, а боковые цепи представлены различным сочетанием галактопиранозильных и арабинофуранозильных остатков, соединенных  $\beta$ -(1→6) связью. Средняя молекулярная масса АГ по данным Гель-проникающей хроматографии (ГПХ) ~ 12–18 кДа.

#### Экспериментальная часть

Для исследований использовали опытно-промышленный образец АГ-1 (Арабиногалактан, БАД к пище. Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.009.Е.007376.09.13 от 11.09.2013).

Василий Анатольевич Бабкин – заведующий лабораторией химии древесины, профессор, доктор химических наук, тел./факс: 51-14-27, e-mail: babkin@irioch.irk.ru

Фрагментацию образца АГ с ММ 12050 осуществляли обработкой АГ 1 М NaOH в течение 15 мин при комнатной температуре по методу [1].

В работе использовали Дигидрокверцетин производства ООО «Химия древесины», Иркутск (БАД к пище. Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.009.E.007376.09.13 от 11.09.2013). Для исследования количественного содержания основного изомера ДКВ при хранении в растворах разных растворителей использован образец с содержанием 94,3% (+)–2*R*,3*R*-*транс*-дигидрокверцетина.

Субстанция ремантадина (производитель – ZHEJIANG KANGYU PHARMACEUTICAL Co. LTD, Китай) – белый кристаллический порошок с температурой плавления 365–367 °С – использовалась без дополнительной очистки. Субстанция арбидола производства ОАО «Фармстандарт».

Механообработку проводили в валковой мельнице МЛ-1м с барабаном, имеющим фторопластовую футеровку. Объем барабана 500 мл. В качестве мелющих тел использовали шары из нержавеющей стали диаметром 12 мм, загрузка 795 г. Ускорение мелющих тел – 1g (свободное падение). Общая загрузка компонентов обрабатываемой смеси составляла 30 г, продолжительность механической обработки – от 0,5 до 16 ч.

Растворимость полученных механокомпозитов в воде определяли согласно [2].

Средние молекулярные массы АГ в механокомпозитах определяли методом ВЭЖХ с помощью хроматографической системы Agilent 1260 в 0,1 М растворах LiNO<sub>3</sub> при концентрации образцов 1 мг/мл. Колонка PL aquagel-OH-40 8 μm, 300×7,5 mm, предколонка PL aquagel-OH Guard 8 μm, 50×7,5 mm. Калибровка по растворам стандартов – декстранов с молекулярной массой 25, 12 и 5 кДа и D-галактозы.

Разделение энантиомеров дигидрокверцетина проводили в условиях ВЭЖХ, хроматографическая система Agilent 1260 с УФ-детектором, на обращенно-фазной колонке Cartridge 250-4 ChiraDex (5μ) с хиральным наполнителем, в качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила с 0,5%-ной *орто*-фосфорной кислотой.

Исследования противовирусной активности препаратов проводилось в НИИ гриппа СЗО РАМН, Санкт-Петербург.

### **Результаты и обсуждение**

#### **1. Механохимический синтез биокомпозитов лекарственных препаратов на основе арабиногалактана**

Известно, что увеличение растворимости препарата, как правило, позволяет уменьшить эффективную дозу и, как следствие, снизить частоту побочных эффектов токсичных препаратов, а также уменьшить число и тяжесть осложнений фармакотерапии.

Перспективным способом создания биокомпозитов на основе АГ является механическая обработка ударно-истирающими воздействиями, осуществляемая в специальных мельницах – механохимических активаторах. Механохимический путь позволяет получать целевые продукты модификации без участия растворителей в одну технологическую стадию. Ранее эффективность арабиногалактана как реагента-носителя была изучена на примере мезапама, азалептина и индометацина [3]. Установлено снижение токсичности и повышение биодоступности известных лекарственных средств при совместной механохимической обработке их с АГ, что позволило на порядок уменьшить лечебную дозу этих препаратов. Показано, что получение комплексов арабиногалактана с исследованными препаратами значительно увеличивает их растворимость, а следовательно, – и биодоступность.

По данным эксклюзивной ВЭЖХ, исходный образец АГ, выделенный из древесины лиственницы по способу [4], имеет среднюю молекулярную массу 14–16 кДа и характеризуется узким молекулярно-массовым распределением (ММР).

Исследование возможности повышения биодоступности и снижения токсичности противовирусных препаратов нами осуществлено на примере широко применяемых на практике препаратов арбидола и ремантадина.

Арбидол – этиловый эфир 6-бром-4-диметиламинометил-1-метил-5-окси-2-фенилтиометил-индолинил-3-карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат, обладает высокой противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа А и В и других острых респираторных инфекций. Препарат широко распространен на рынке России. Существенный его недостаток в том, что он практически нерастворим в воде, что ограничивает его биодоступность. Кроме того, препарат эффективен только на ранних сроках заболевания – не более 2 суток. В связи с этим создание растворимого препарата пролонгированного действия на основе арбидола весьма актуально.

Биокомпозит арбидола получен механохимическим синтезом с арабиногалактаном.

Для получения комплексов использовали мягкий режим механической обработки смеси сухих образцов арбидола и арабиногалактана в соотношении 1 : 2,5 и 1 : 3 соответственно.

Растворимость арбидола в воде в составе полученных механокомпозитов с АГ представлена в таблице 1. Для сравнения приведены данные по растворимости смеси арбидола с АГ без механообработки.

Водорастворимость арбидола в составе комплекса достигает практически 100%, что значительно повышает его биодоступность и пролонгированность действия. Противовирусная активность механокомпозита исследована на эталонных вирусах A/Puerto Rico (H1N1) и A/Victoria (H3N2). Полученные результаты показали, что доза введенного арбидола может быть снижена в три раза при сохранении адекватного уровня противовирусной активности немодифицированного препарата. Противовирусная активность комплексов, содержащих от 28 до 33% арбидола, сохраняется на уровне чистого препарата (100% арбидол) (табл. 2). Определено оптимальное соотношение компонентов в комплексе АГ/арбидол: 2,5 : 1 или 3 : 1.

Известно, что биологическая активность растительных полисахаридов зависит от их молекулярной массы [5]. Исследованиями [6, 7] установлено, что макромолекулы АГ из западной лиственницы (*Larix occidentalis* Nutt.) состоят из суб-единиц, связанных водородными связями, которые достаточно легко разрываются при обработке слабым раствором щелочи или при повышенной температуре. Процесс фрагментации является обратимым [7]. Авторы [8] отмечают, что при интенсивной механохимической обработке АГ из лиственницы сибирской происходит двукратное снижение средней молекулярной массы (ММ) его макромолекул, т.е. распад их на две суб-единицы с одинаковой молекулярной массой. Высказано предположение, что суб-единицы АГ могут оказаться более эффективными для адресной доставки ЛВ к паренхимным клеткам печени, чем исходный полисахарид [6].

С целью повышения водорастворимости, биодоступности, пролонгированности действия, снижения токсичности и действующей дозы ремантадина нами получены механокомпозиты его с арабиногалактаном, выделенным из древесины лиственницы сибирской, а также с продуктом фрагментации АГ, и исследованы физико-химические свойства полученных клатратов (табл. 3).

На хроматограмме АГ после фрагментации (образец 11) наблюдаются два пика. Основной пик с ММ 6045 Да, площадь которого составляет 94,2%, свидетельствует о диссоциации макромолекул исходного АГ с ММ 12050 Да на 2 суб-единицы (рис. 1). Кроме того, в образце присутствует примесь олигомера, который, вероятно, является продуктом более глубокой фрагментации. При получении клатрата этого образца с ремантадином (образец 12) существенных изменений молекулярно-массовых характеристик АГ также не происходит (табл. 3; рис. 1).

Сравнение ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$  спектров механокомпозитов со спектрами исходных ремантадина и АГ, а также их необработанной смеси, свидетельствует об отсутствии в процессе механообработки химического взаимодействия фармакона с АГ, наблюдается только изменение кристаллической структуры лекарственного вещества и его молекулярное диспергирование в матрице полисахарида. Устойчивость композитов обеспечивается благодаря высоко разветвленной структуре макромолекул АГ.

Механокомпозит фрагментированный АГ/ремантадин показал более высокий индекс защиты на линейных животных (87,5%) по сравнению с исходным препаратом (75%), что позволяет существенно снизить токсичность ремантадина и расширить область его применения (табл. 4).

Сравнение ИК и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров механокомпозитов со спектрами исходных веществ и их необработанной смеси свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия использованных препаратов с АГ. При механохимической обработке происходит разрушение кристаллической решетки лекарственного вещества и его молекулярное диспергирование в матрице полисахарида [9].

Таблица 1. Растворимость арбидола в составе механокомпозита с АГ

Состав комплексов Арбидол : АГ, время и способ обработки	1 : 2,5 без МО*	1 : 3 без МО*	1 : 2,5 МО*, 2 ч.	1 : 3 МО *, 2 ч.
Растворимость арбидола, % от внесенного	33,74	37,47	99,1	99,9

\* МО – механообработка в валковой мельнице.

Таблица 2. Химические и биологические свойства водорастворимых комплексов арбидола (АРБ) с арабиногалактаном, полученных механохимической обработкой в валковой мельнице (МО)

Состав смеси и метод её обработки	АРБ	АРБ:АГ (1 : 2,5) (МО ВМ, 2ч)	АРБ:АГ (1 : 3) (МО ВМ, 2ч)
Содержание арбидола, %	100	33,2	28,7
Токсичность IC50, мкг/мл*	20	50	50
Противовирусная активность (вирусы гриппа H1N1 и H3N2), $\Delta \lg$ ТИД 50	3,0	2,5-3,0	3,0

\*Среднетоксическая концентрация на культуре клеток MDCK.

Таблица 3. Характеристика механокомпозитов ремантадина с АГ

Образец	Соотношение ремантадин / АГ	Продолжительность обработки, ч	Растворимость, г/л	ММ	$M_w/M_n$	Gal / Ara
Ремантадин	–	–	42	–	–	–
Ремантадин	–	4	50	–	–	–
1 АГ-1 (исходный)	АГ-1	–	250	17060	1,28	5,8 : 1
2 "--"	АГ-1	4	333	17460	1,25	7,1 : 1
3 "--"	1 : 3	4	168	17500	1,22	7,6 : 1
4 "--"	1 : 5	–	200	17460	1,29	–
5 "--"	1 : 5	0,5	200	17460	1,27	–
6 "--"	1 : 5	1	200	17460	1,34	5,5 : 1
7 "--"	1 : 5	2	200	17380	1,23	–
8 "--"	1 : 5	4	200	17340	1,16	–
9 "--"	1 : 5	8	200	17660	1,29	–
10 "--"	1 : 5	16	200	17380	1,23	5,9 : 1
11 АГ-2 (после фрагментации)	АГ-2	–	250	6045 (94,2%) 910 (5,8%)	1,37 1,26	6,9 : 1
12 АГ-2	1:5	4	200	6125	1,5	7,0 : 1

\* ММ – молекулярная масса;  $M_w/M_n$  – степень полидисперсности; Gal / Ara – соотношение звеньев галактозы и арабинозы.

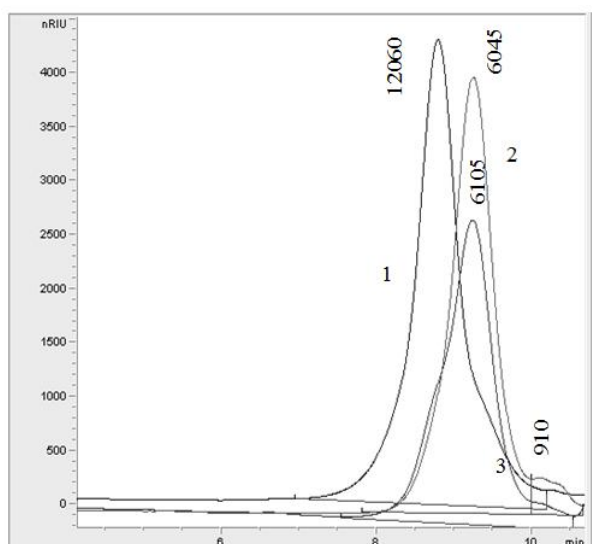


Рис. 1. ВЭЖ-хроматограммы: 1 – АГ-2; 2 – АГ-2 после фрагментации (образец 11), 3 – фрагментированный АГ -2 в клатрате с ремантадином (образец 12)

Таблица 4. Противовирусная активность комплексов ремантадина с АГ (доза вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) 10 LD50)

Препарат	Количество животных в группе в начале эксперимента	Количество выживших животных в конце эксперимента	Средняя продолжит. жизни, сут.	Смертность, %	Индекс защиты*, %
Ремантадин / АГ (ММ 17060)	10	8	13,6	20,0	75,0
Ремантадин / АГ (ММ 6000)	10	9	14,5	10,0	87,5
Ремантадин	10	8	13,8	20,0	75,0
Контроль вируса	10	2	8,5	80,0	–

\* Индекс защиты – отношение разности процентов смертности в контрольной и опытной группах к проценту смертности в контрольной группе.

На основании проведенных нами ранее исследований по противовирусной активности дигидрокверцетина [10] и арабиногалактана предложена новая модифицированная форма комплексного препарата, содержащего эти натуральные растительные компоненты. Состав исследуемого препарата: дигидрокверцетин – 0,015 г; арабиногалактан – 0,260 г.

Установлено, что в результате приема предложенной композиции ДКВ-АГ наблюдалось снижение частоты случаев гриппа и ОРВИ. После окончания приема препарата число инфицированных людей в контрольной группе, принимавших плацебо, оказалось больше в 1,3 раза (17,8%), чем в группе принимавших препарат (13,6%) (табл. 5). Этот результат свидетельствует о положительном влиянии приема препарата на уровень инфицированности. Результаты клинико-эпидемиологического наблюдения показали, что прием препарата способствовал снижению заболеваемости в 1,8 раза (индекс эффективности).

Грипп и ОРВИ приводят к снижению иммунологической резистентности организма, и, как следствие, к возникновению бактериальных осложнений – бронхита, пневмонии, гайморита, ангины и др.

В нашем исследовании в период приема препарата отмечено более легкое течение заболеваний, отсутствие осложненных форм (табл. 6). Среди получавших плацебо было зарегистрировано два случая осложненного течения ОРВИ – один гайморит и один случай лакунарной ангины, что составило 50% на всю группу заболевших в группе плацебо. Это является подтверждением противовоспалительного, противовирусного и иммуномодулирующего действия препарата ДКВ-АГ и позволяет рекомендовать его в составе комплексной терапии гриппа и других ОРВИ.

Создание на основе АГ и ДКВ комплексных препаратов, сочетающих уникальные свойства этих природных биологически активных веществ, чрезвычайно перспективно.

В процессе выполнения доклинических исследований арабиногалактана [11] установлено, что АГ, выделенный из древесины лиственницы, является достаточно эффективным иммунокорректирующим средством, что позволяет рекомендовать его для использования в целях профилактики и лечения некоторых заболеваний, связанных с расстройством функций иммунной системы организма.

Фармакологические исследования показали, что АГ также эффективен при лечении язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, дисбактериоза. Быстро снимает симптомы пищевых отравлений [11].

Высокая биологическая активность биофлавоноида дигидрокверцетина хорошо изучена. Он выпускается в виде лекарственного препарата Диквертин, обладающего широким спектром терапевтического действия. ДКВ служит основой ряда высоко эффективных лекарственных средств и БАД к пище [12].

На основе разработанного и изученного нами ранее [13] механокомпозита арабиногалактана с дигидрокверцетином разработана рецептура биологически активной добавки к пище человека Ардиксин. Учитывая показанные выше противовирусные свойства обоих компонентов [10, 14], была поставлена задача создать препарат для профилактики и лечения воспалительных заболеваний. Биокомпонит, названный нами Ардиксином, представляет собой механохимически обработанный порошок, содержащий не более 95,0% природного полисахарида арабиногалактана и не менее 5% биофлавоноида дигидрокверцетина.

В ГБУЗ Областном онкологическом диспансере Иркутска в 2012–2013 гг. проведено предварительное исследование по оценке эффективности и безопасности применения механокомпозита Ардиксина в качестве вспомогательного средства в онкологии при проведении лучевой и химиотерапии. В исследовании оценивалось влияние Ардиксина на переносимость и эффективность лечения у пациентов, получающих стандартную терапию по поводу злокачественных новообразований IV стадии или ранних стадий при прогрессии и диссеминации опухолевого процесса.

Результаты оценены у 30 пациентов исследуемой группы и 27 – контрольной группы.

По результатам исследования был сделан вывод, что Ардиксин можно назначать пациентам, получающим химио- и радиотерапию, как биологически активную добавку к пище в качестве источника пищевых волокон, иммунокорректора, антиоксиданта. Прием Ардиксина уменьшает желудочно-кишечную токсичность, сокращая количество эпизодов диареи и улучшая самочувствие пациентов. Использование биокомпозита в сочетании со стандартной терапией хорошо переносится больными и приводит к снижению токсичности лечения, профилактике гематологических осложнений и улучшению качества жизни пациентов.

Таблица 5. Заболеваемость ОРВИ среди лиц, принимавших и не принимавших препарат ДКВ-АГ с профилактической целью

Препарат, число наблюдаемых (n)	Показатель	Период приема препарата 1 мес.	После профилактики	За весь период (2 мес.)
ДКВ/АГ/АсК n = 75	%	2,7	2,7	5,3
	Индекс эффективности	1,8	1,4	1,6
		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Плацебо (n = 80)	%	5,0	3,7	8,7

Таблица 6. Длительность заболеваний и количество осложненных форм среди лиц, принимавших и не принимавших препарат ДКВ/АГ

Препарат	Всего заболело, чел.	Из них с осложнениями				Продолжительность заболеваний в днях			Общее число дней нетрудоспособности	Средняя длительность заболеваний
		Гайморит	Лакулярная ангина	Всего		8	9	11		
				Абс. количество	%					
ДКВ/АГ	2	0	0	–	–	1	1	1	17	8,5
Плацебо	4	1	1	2	50,0	1	2	1	37	9,25

## 2. Изменение энантиомерного состава дигидрокверцетина при его выделении и хранении в различных условиях

К вопросу об определении стереохимии дигидрокверцетина в природных образцах обращены современные исследования, продиктованные необходимостью стандартизации этого ценного в практическом отношении оптически активного флавоноида, а также для выяснения возможных корреляций «оптическая чистота – биологическая активность».

Проведенный анализ антиоксидантной активности некоторых образцов ДКВ [12], полученных по разным технологиям, по специальной шкале ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity), принятой Министерством здравоохранения США для определения антиоксидантной активности тех или иных субстанций, показывает, что антиоксидантная активность ДКВ зависит не только от чистоты производимого продукта, но и от способа и технологии его получения, напрямую влияющей на состав энантиомеров ДКВ.

Молекула ДКВ, выделенного из древесины лиственницы сибирской, содержит два асимметрических атома углерода – С-2 и С-3, следовательно, может существовать в виде 4 энантиомеров (двух пар диастереомеров). Основным природным изомером является *транс*-(+)-(2R3R)-дигидрокверцетин. Из различных природных источников был получен именно этот энантиомер.

Как известно, наибольшей биологической активностью обладают оптически активные природные соединения, в которых преобладает количество *транс*-изомера. Нами проведено исследование количественного содержания (+)2R3R–дигидрокверцетина, выделенного из одного сырьевого объекта (древесина лиственницы) при различных условиях экстракции. Полученные данные свидетельствуют о том, что содержание искомого изомера ДКВ в экстрактах, полученных с применением этилацетата, наибольшее и достигает 98% от общего выхода ДКВ, в то время как ацетоновые экстракты содержат до 92,5%, а наименьший показатель для спиртовых экстрактов – 85–90% (табл. 7).

В данной работе мы также изучили влияние растворителя на изменение энантиомерного состава ДКВ от времени его хранения в разных растворителях: этиловый спирт, ацетон и этилацетат (рис. 2).

Из рисунка 2 следует, что ДКВ при хранении в растворе этилацетата в течение 3 месяцев не обнаруживает изменения в энантиомерном составе. Однако при хранении вещества в ацетоне или в этиловом спирте происходит снижение содержания наиболее биологически активного (+)2R3R- изомера, что наблюдается начиная с первого дня хранения. Эти факты имели значение при выборе технологических параметров процесса выделения ДКВ.

Хроматографическое разделение энантиомеров (±)-ДКВ выполнено с помощью ВЭЖХ (рис. 3). При оптимальных условиях разделения порядок хроматографического элюирования энантиомеров ДКВ с колонки имеет следующий вид: (+)-(2S3R) (*цис*); (-)-(2S3S) (*транс*); (+)-(2R3R) (*транс*); (-)-(2R3S) (*цис*).

Таблица 7. Количественное содержание экстрактивных веществ, извлеченных при разных условиях экстракции (время экстракции при нагревании – 3 ч, без нагрева – 24 ч)

Растворитель	Температура экстракции, °С	Выход экстракта, % от а.с.д.	Выход ДКВ, % от а.с.д.	Содержание (+)2R3R, % от общего количества ДКВ
Этилацетат	77–78	3,7	1,18	98,23
	20–22	3,4	1,14	96,80
Этанол (70%)	80	5,4	0,84	85,36
	20–22	4,4	0,88	90,40
Ацетон	87	3,9	1,16	91,11
	20–22	3,2	1,09	92,47

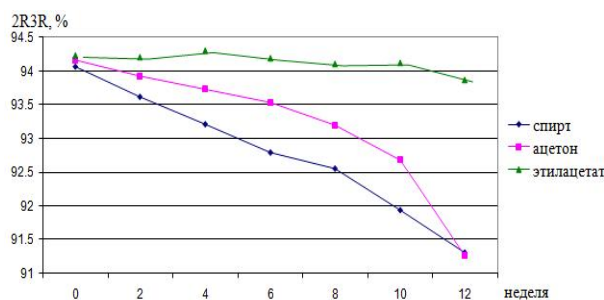


Рис. 2. Количественное содержание (+)2R,3R-дигидрокверцетина в растворах разных растворителей в зависимости от времени хранения

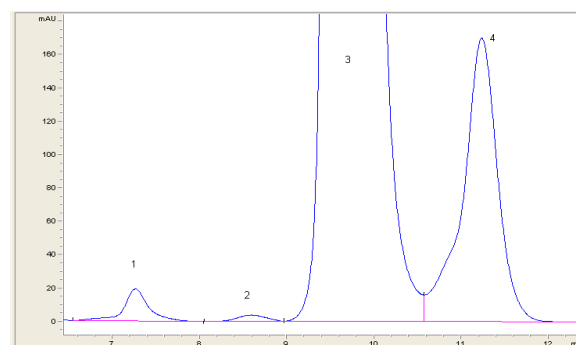


Рис. 3. Хроматограмма изомерного состава дигидрокверцетина: **1** (+) – 2S,3R (цис) – 0,47%; **2** (–) – 2S,3S (транс) – 0,11%; **3** (+) – 2R,3R (транс) – 98,23%; **4** (–) – 2R,3S (цис) – 1,19%

### Выводы

Для повышения биодоступности и снижения токсичности известного противовирусного препарата арбидола механохимическим синтезом получен его водорастворимый композит с арабиногалактаном – полисахаридом из лиственницы сибирской. Исследована противовирусная активность композита на эталонных вирусах A/Puerto Rico ( $H_1N_1$ ) и A/Victoria ( $H_3N_2$ ). Полученные результаты показали, что доза введенного арбидола может быть снижена в три раза при сохранении адекватного уровня противовирусной активности немодифицированного препарата.

Аналогично синтезированный композит арабиногалактана с противогриппозным препаратом ремантадином показал более высокий индекс защиты на линейных животных (87,5%) по сравнению с исходным препаратом (75%). Это позволяет существенно снизить токсичность ремантадина и расширить область его применения.

Разработан комплексный препарат Ардиксин, способный улучшать качество жизни пациентов с онкозаболеваниями.

Проведено исследование количественного содержания изомеров дигидрокверцетина, в экстрактах, полученных из древесины лиственницы при различных условиях. На основе экспериментальных данных рекомендованы оптимальные технологические параметры выделения из древесины дигидрокверцетина, содержащего не менее 96% наиболее физиологически активного энантиомера (+)2R,3R-транс-дигидрокверцетина.

*Автор выражает глубокую благодарность академику РАН О.И. Киселеву, д.м.н. В.В. Дворниченко, к.б.н. В.В.Зарубаеву за помощь, оказанную при выполнении данной работы.*

### Список литературы

- Podner G.R., Richards G.N. Arabinogalactan from Western Larch. Part II. A reversible order – disorder transition // J. Carbohydrate Chem. 1997. Vol. 16, N2. Pp. 195–211.
- Государственная Фармакопея РФ. XII издание (вып. 1). Растворимость (ОФС 42-0049-07). М., 2008.
- Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г., Толстиков Г.А., Поляков Н.Э., Неверова Н.А., Медведева Е.Н., Бабкин В.А. Механохимическое получение и фармакологическая активность комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ // Известия АН. Сер. хим. 2008. №6. С. 1–9.
- Патент 2256668 (РФ). Способ получения арабиногалактана / Бабкин В.А., Колзунова Л.Г., Медведева Е.Н., Малков Ю.А., Остроухова Л.А. 2005.
- Оводов Ю.С. Полисахариды цветковых растений: структура и физиологическая активность // Биоорганическая химия. 1998. Т. 24, №7. С. 483–501.
- Prescott J.H., Groman E.V., Gyongyi G. New molecular weight forms of arabinogalactan from *Larix occidentalis* // Carbohydrate Research. 1997. Vol. 301. Pp. 89–93.
- Ponder G.R., Richards G.N. Arabinogalactan from Western larch. Part III. Alkaline degradation revisited, with novel conclusions on molecular structure // Carbohydrate Polymers. 1997. Vol. 34, N 4. Pp. 251–261.
- Евсеев В.И., Душкин А.В., Метелева Е.С., Демченкова Л.И. // Химия и медицина: матер. VIII Всеросс. конф. с междунар. участием. Уфа, 2010. С. 164.

9. 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, N2. Pp. 225–229
10. Патент 2380100 (РФ). Средство для профилактики и лечения гриппа А и В / Киселёв О.И., Бабкин В.А., Зарубаев В.В., Остроухова Л.А. // Б.И. 2010. №3.
11. Отчет об экспериментальном доклиническом изучении безопасности и фармакологической активности арабиногалактана ФГУН «Институт токсикологии». СПб., 2010.
12. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Трофимова Н.Н. Биомасса лиственницы: от химического состава до инновационных продуктов. Новосибирск, 2011. 235 с.
13. Медведева Е.Н., Неверова Н.А., Остроухова Л.А., Бабкин В.А., Гуськов С.А., Метелева Е.С., Душкин А.В. Механокompозиты на основе биологически активных веществ древесины лиственницы // Химия природных соединений. 2010. №2. С. 177–180.
14. 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.

*Поступило в редакцию 17 июня 2014 г.*



*Babkin V.A.* THEORETICAL AND PRACTICAL DEVELOPMENT OF NEW DRUGS FOR MEDICINE BASED EXTRACTIVES LARCH BIOMASS

*A.E. Favorsky Institute of Chemistry Russian Academy of Sciences Siberian Branch, Favorsky St., 1, Irkutsk, 664033 (Russia), e-mail: babkin@irioch.irk.ru*

By mechanochemical treatment of the samples of antiviral drugs arbidol and rimantadine with arabinogalactan from larch wood biocomposites were obtained and investigated their physical and biological properties. It has been shown that the introduction of the drug dose can be significantly reduced while maintaining adequate levels of antiviral activity of unmodified drugs. The antiviral activity of the complex drugs dihydroquercetin with arabinogalactan has been investigated. The qualitative and quantitative composition of dihydroquercetin isomers has been researched.

*Keywords:* rimantadine, dihydroquercetin, larch arabinogalactan, mechanochemical treatment, mechanical composites, antiviral properties, isomerization.

### References

1. Podner G.R., Richards G.N. *J. Carbohydrate Chem.*, 1997, vol. 16, no. 2, pp. 195–211.
2. *Gosudarstvennaia Farmakopeia RF. XII izdanie (vyp. 1). Rastvorimost' (OFS 42-0049-07)*. [RF State Pharmacopoeia. XII edition (Vol. 1). Solubility (CFC 42-0049-07)]. Moscow, 2008. (in Russ.).
3. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Tolstikov G.A., Poliakov N.E., Neverova N.A., Medvedeva E.N., Babkin V.A. *Izvestiia RAN. Ser. khim.*, 2008, no. 6, pp. 1–9. (in Russ.).
4. Patent 2256668 (RU). 2005. (in Russ.).
5. Ovodov Iu.S. *Bioorganicheskaiia khimiia*, 1998, vol. 24, no. 7, pp. 483–501. (in Russ.).
6. Prescott J.H., Groman E.V., Gyongyi G. *Carbohydrate Research*, 1997, vol. 301, pp. 89–93.
7. Ponder G.R., Richards G.N. *Carbohydrate Polymers*, 1997, vol. 34, no. 4, pp. 251–261.
8. Evseenko V.I., Dushkin A.V., Meteleva E.S., Demenkova L.I. *Khimiia i meditsina: mater. VIII Vseross. konf. s mezhdunarodnym uchastiem*. [Chemistry and Medicine: Proceedings of VIII All-Russian Conference with international participation]. Ufa. 2010, pp. 164. (in Russ.).
9. Babkin V.A., Medvedeva E.N., Neverova N.A., Levchuk A.A., Sapozhnikov A.N. *Chemistry of Natural Compounds*, 2014, vol. 50, no. 2, pp. 225–229.
10. Patent 2380100 (RU). 2010. (in Russ.).
11. *Otchet ob eksperimental'nom doklinicheskom izuchenii bezopasnosti i farmakologicheskoi aktivnosti arabinogalaktana FGUN «Institut toksikologii»*. [A report on the pilot study of the safety and preclinical pharmacological activity arabinogalactan FSIS «Institute of Toxicology»]. St. Petersburg, 2010. (in Russ.).
12. Babkin V.A., Ostroukhova L.A., Trofimova N.N. *Biomassa listvenitsy: ot khimicheskogo sostava do innovatsionnykh produktov*. [Biomass larch: the chemical composition to innovative products]. Novosibirsk, 2011, 235 p. (in Russ.).
13. Medvedeva E.N., Neverova N.A., Ostroukhova L.A., Babkin V.A., Gus'kov S.A., Meteleva E.S., Dushkin A.V. *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 2010, no. 2, pp. 177–180. (in Russ.).
14. Zarubaev V.V., Ostroukhova L.A., Medvedeva E.N., Babkin V.A., Kiselev O.I. *Biulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2010, no. 1, pp. 76–80. (in Russ.).

Received June 17, 2014

