

КАЗАХСТАНСКО-РОССИЙСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦИИ

СРСР №2

«БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛРС,
СОДЕРЖАЩЕГО СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ. КАРДЕНОЛИДЫ.
БУФАДИЕНОЛИДЫ»

Подготовила, Тохтамова Э.Т.

501 «А»

Руководитель, проф. Тегисбаев Е.Т.

ПЛАН:

- Введение
- Физико-химические свойства сердечных гликозидов и их выделение из ЛРС.
- Методы стандартизации (биологические и химические) ЛРС, содержащего сердечные гликозиды, их количественное определение.
- Буфадиенолиды
- Карденолиды
- Литература

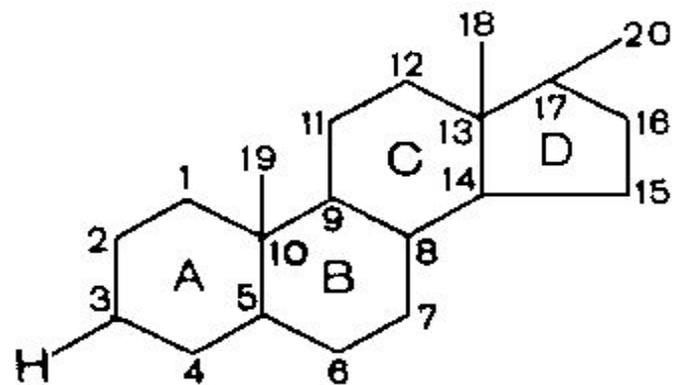
ВВЕДЕНИЕ

- Свое название гликозиды получили от греческих слов *glykys* – сладкий и *eidos* – вид, поскольку они при гидролизе распадаются на сахаристую и несахаристую компоненты. Чаще всего гликозиды встречаются в листьях и цветах растений, реже в других органах. В их состав входят углерод, водород, кислород, реже азот (амигдалин) и только некоторые содержат серу (синальбин, мирозин)
- Сердечные гликозиды (их около 3000) – обширная и весьма важная в медицинском отношении группа природных гликозидов, обладающая избирательным действием на сердечную мышцу. Они использовались в европейской научной медицине на протяжении столетий.

- Сердечные гликозиды могут накапливаться в разных жизненных формах - кустарниках, лианах, травянистых растений (известно около 45 ботанических родов, из них 20 произрастают во флоре СНГ). Они относятся к таким семействам, как норичниковые (наперстянка), кутровые (олеандр, строфант, кендырь), лилейные (ландыш), лютиковые (адонис, морозник), капустные (желтушник) и др.

- В молекулах сердечных гликозидов гликозильные остатки связаны через атом кислорода (О-гликозилы) с основной фармакологически активной частью молекулы, называемой агликоном. Агликонами у сердечных гликозидов являются производные гидрированного циклопентаногидрофенантрена. Они могут быть отнесены к природным стероидам. По характеру боковой цепи у С-17 сердечные гликозиды делятся на две группы:
 - 1) **карденолиды** - гликозиды, агликоны которых у С-17 имеют ненасыщенное пятичленное (бутенолидное) лактонное кольцо;
 - 2) **буфадииенолиды** - гликозиды, агликоны которых у С-17 имеют ненасыщенное шестичленное (кумалиновое) лактонное кольцо.

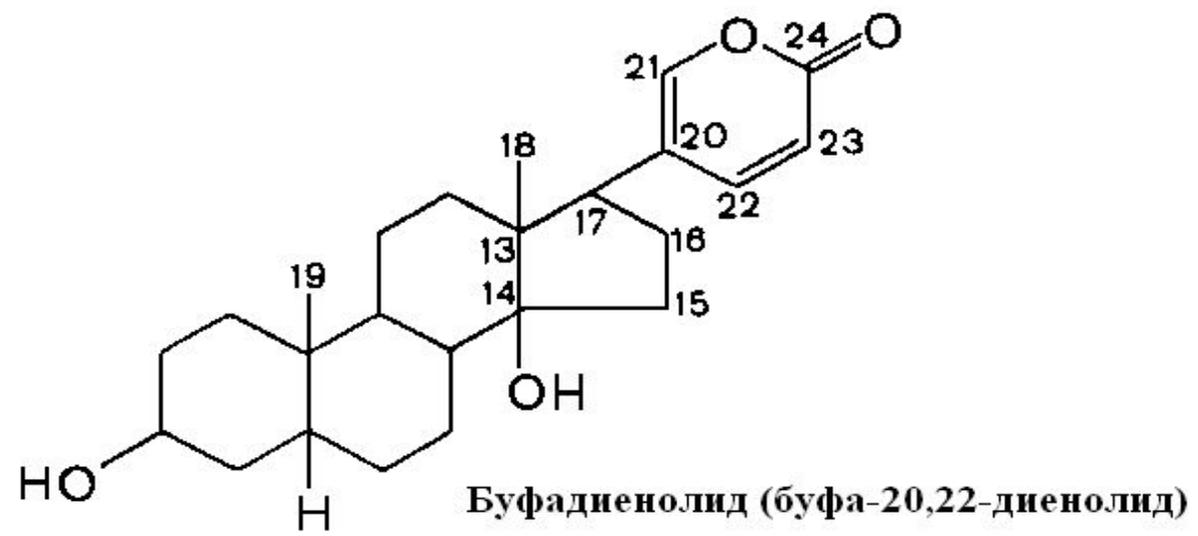
- В агликонах сердечных гликозидов возможны разнообразные замещения у углерода. Различают: а) карденолиды с метильной группой у С-10 (тип наперстянки); б) карденолиды с альдегидной группой у С-10 (тип строфанта); в) реже встречаются карденолиды со спиртовой группой у С-10 (СН₂ОН).
- Группы ОН всегда имеются у С-3 и С-14, но в некоторых соединениях могут быть и у С-5 или С-16. При С-13 обычно имеется группа СН₃ (метильная группа).



Циклопентанопергидро-
фенантрен



Карденолид (кард-20-энолид)



Буфадиенолид (буфа-20,22-диенолид)

Кольца А и В сочленены в положении «цис». Кольца В и С сочленены в положении «trans». Кольца С и D - «цис».

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ И ИХ ВЫДЕЛЕНИЕ ИЗ ЛРС.

- При выборе сердечного гликозида для применения в клинике важное значение имеют: 1) активность, 2) быстрота наступления лечебного эффекта, 3) продолжительность действия. Все это в значительной степени зависит от физико-химических (ФХС) и биологических свойств гликозидов.
- По ФХС сердечные гликозиды делятся на 2 группы: 1) полярные, 2) неполярные.
- 1) **Полярные** (гидрофильные (строфантин)) - мало растворимы в липидах, плохо всасываются из ЖКТ. Их применяют внутривенно.
- 2) **Неполярные** (липофильные) легче растворяются в липидах. Агликоны нерастворимы в воде и органических жидкостях, растворимы в липидах.
- Химические, физические и биологические свойства сердечных гликозидов определяются: 1) строением лактонного кольца, 2) строением агликона, 3) строением сахарного компонента.

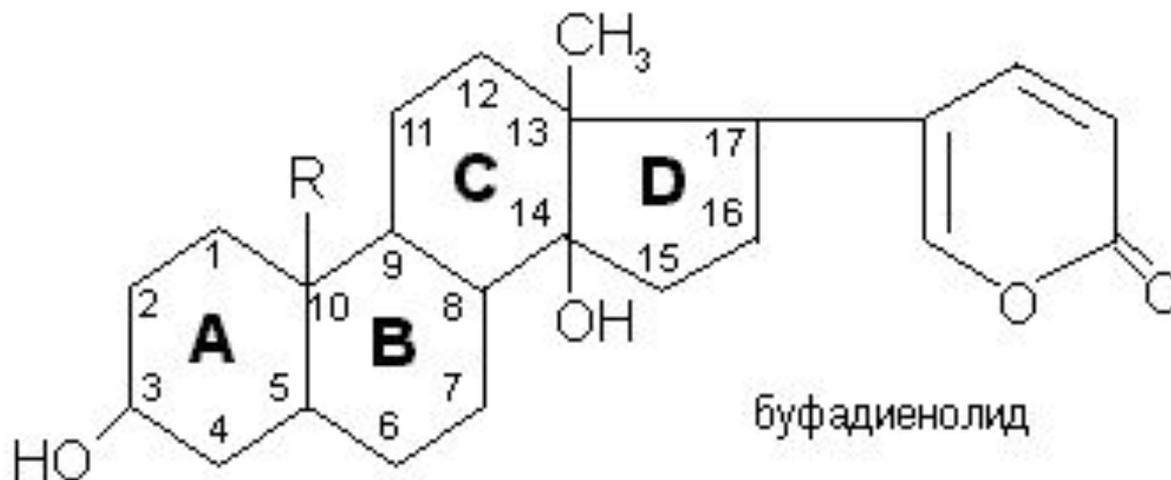
МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ (БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ) ЛРС, СОДЕРЖАЩЕГО СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ, ИХ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

- ⦿ Механизм действия сердечных гликозидов до конца не известен. Установлено, что они способствуют нормализации ферментативных процессов углеводно-фосфорного обмена, улучшают использование миокардом АТФ.
- ⦿ Действие сердечных гликозидов: 1) усиливают систолу, 2) удлиняют диастолу, 3) увеличивают ударный объем сердца.
- ⦿ Все сердечные гликозиды действуют избирательно - кардиотонически и применяются для лечения сердечной недостаточности. Они усиливают диурез, успокаивающе действуют на ЦНС, оказывает действие на артериальное давление при застойных явлениях, при гипотонии - повышают АД.

- Принцип метода биологической стандартизации основан на способности сердечных гликозидов в токсической дозе вызывать остановку сердца животных в систоле. Активность лекарственного сырья и вырабатываемых из него препаратов определяют на лягушках, кошках, голубях и выражают в единицах действия (ЛЕД, КЕД, ГЕД). За 1 ЛЕД принята наименьшая доза вещества, вызывающая у лесной лягушки-самца, массой 30-35 г, систолическую остановку сердца в течение 1 ч. При этом чувствительность животных к сердечным гликозидам определяется в сравнении со стандартным веществом, разработка которых осуществляется специализированными НИИ. Между ЛЕД, КЕД и ГЕД имеются определенные соотношения, допускающие пересчеты.

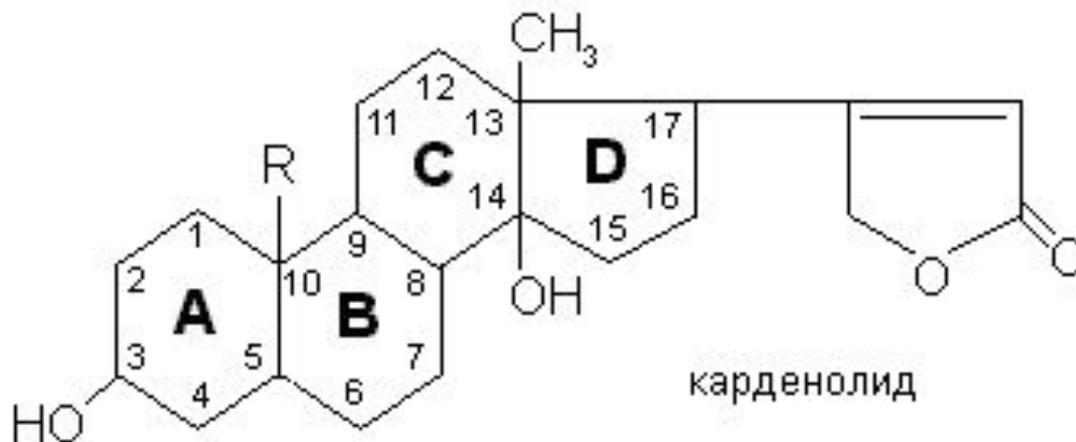
1. БУФАДИЕНОЛИДЫ

- Буфадиенолиды (bufo (лат.) - жаба) - СГ, содержащие у С17 шестичленное лактонное кольцо (диенолид). Эта группа СГ встречается редко. Обнаружены в яде кожных выделений некоторых жаб, а также в растениях родов *Scilla* и *Helleborus*. В настоящее время известно всего около 20 соединений. Лекарственные растения, содержащие буфадиенолиды, в медицинской практике в настоящее время не используются.



2. КАРДЕНОЛИДЫ

- Карденолиды (cardia (греч.) - сердце) - СГ, содержащие у С17 пятичленное лактонное кольцо (енолид). Эта основная, наиболее важная группа СГ. В настоящее время известно более 380 соединений этой группы.



- Карденолиды находятся в живых ЛР в форме «первичных» (генуинных) гликозидов как конечных продуктов биосинтеза и содержат максимальное количество сахарных остатков. После сбора ЛРС и сушки происходит образование «вторичных» гликозидов в результате действия ферментов и укорочения цепи гликозида.
- ЛРС, содержащие карденолиды: лист наперстянки, семя строфанта, трава горичвета весеннего, трава ландыша, трава желтушника раскидистого.

ЛИСТЬЯ НАПЕРСТЯНКИ – FOLIA DIGITALIS

СЕМЕЙСТВО НОРИЧНИКОВЫХ – SCROPHULARIACEAE

- **Растения.** Наперстянка пурпуровая – *D. purpurea* L.; наперстянка круп-ноцветковая – *D. grandiflora* Mill.
- **Сырье** – *Folia Digitalis* – получают от описанных двух видов наперстянки – пурпуровой и крупноцветковой, влаги не более 12%, золы общей - 1,8%, потемневших листьев 1%, органических и минеральных примесей - по 0,5%, других частей 1%.
- **Лекарственное сырье.** Листья наперстянки, это собранные на 1-м году жизни вполне развитые розеточные листья культивируемого растения наперстянки пурпуровой, без промедления выдержанные при температуре 55–60 °С, а затем быстро высушенные. Сырье от наперстянки крупноцветковой в настоящее время практически не собирают. Срок хранения 1 год по списку Б. Биологическая стандартизация сырья контролируется ежегодно.
- **Доброкачественное сырье** наперстянки пурпуровой и крупноцветковой имеет 50-60 ЛЕД в 1 г.
- **Упаковка** - тканевые тюки или кипы (по 50 кг цельное сырье), в мешки (по 25 кг - резанное ЛРС).



- **Химический состав.** Все органы ЛР содержат до 3% гликозидов (26 веществ). Действующие вещества листьев – карденолиды. Нативные (первичные) гликозиды – пурпуреагликозиды А, В и глюкогиталоксин. У всех нативных гликозидов углеводная часть представлена тремя молекулами D-дигитоксозы и одной – D-глюкозы.
- **Агликоны:** соответственно дигитоксигенин, гитоксигенин и гиталокси-генин.
- Присутствуют стероидные сапонины. Они не обладают действием на сердце, но усиливают всасываемость сердечных гликозидов, поэтому отвары и галеновые препараты действуют лучше, чем чистые гликозиды.
- При ферментативном гидролизе, а он осуществляется в два этапа, образуются вторичные гликозиды - дигитоксин, гитоксин и гиталоксин.
- Кроме перечисленных соединений, в листьях содержатся флавоноидные гликозиды, оказывающие, как и сами гликозиды, диуретическое действие (снятие отеков).

ПРИМЕНЕНИЕ.

- Из сырья получают кардиотонические препараты: порошок листьев, сухой экстракт - кордигит, настой, дигитоксин. Препараты наперстянки усиливают диурез. Они обладают выраженным кумулятивным свойством, поэтому принимают по 5 дней с перерывом 1-2 дня. Назначают при коронарной недостаточности II-III стадии, пороках сердца, тахикардии, отеках.

СЕМЕНА СТРОФАНТА – SEMINA STROPHANTHI

- Различные виды строфантов. Чаще всего в фармакопее разных стран включаются следующие виды: строфант Комбе – *Strophanthus kombe* Oliv.; строфант щетинистый – *Strophanthus hispidus*; строфант привлекательный – *Strophanthus gratus*. Семейство кутровые – Apocynaceae.
- **Химический состав.** В семенах основного промышленного вида – строфанта Комбе главным первичным гликозидом является К-строфантозид¹, которого содержится до 3 %. Всего найдено 12 веществ.



- **Лекарственное сырье.** Семена
- 1 г семян строфанта должен содержать не менее 2000 ЛЕД.
- Список А.

- **Применение.** Из семян строфанта Комбе (импортное сырье из Африки) отечественная промышленность производит следующие препараты.
- 1. *Строфантин К* (Strophanthinum K) состоит из первичного гликозида К-строфантозида и вторичного гликозида К-строфантина-В. Обладает высокой биологической активностью (43 000–58 000 ЛЕД в 1 г). При внутривенном введении (0,05% - 0,2-0,5) эффект проявляется уже через 5–10 мин. Не обладает кумулятивным действием.
- Гликозиды малостойки и при приеме внутрь препарат малоэффективен. Применяется при острой сердечно-сосудистой недостаточности, в том числе на почве острого инфаркта миокарда; при тяжелых формах хронической недостаточности кровообращения. Список А.

- 2. *Строфантидина ацетат* представляет собой чистый агликон, этерифицированный уксусной кислотой. Препарат обладает активностью 18000-20000 ЛЕД. Дает кардиотонический эффект, характерный для препаратов группы наперстянки, но без признаков кумуляции. Выпускается в виде 0,05 % раствора в ампулах по 1 мл. Список А.
- Кристаллический G-строфантин используется в качестве стандарта при биологической стандартизации сердечных гликозидов.

ЛИТЕРАТУРА

- Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия / Под. ред. Г.П. Яковлева. - СПб.: СпецЛит, 2006. - 845 с.: ил.
- Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. Учебник. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ОАО Издательство «Медицина», 2007. - 656 с.: ил.
- Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия: учебное пособие: Атлас в 2 т. - М., 2007. - Т.1. - 192 с.; Т.2. - 384 с.
- Самылина И.А., Ермакова В.А., Бобкова Н.В., Потанина О.Г. Фармакогнозия: учебное пособие: Атлас. - Т.3. - М., 2009. - 488 с.
- Самылина И.А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов// Мат.1-го международного конгресса « Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты ». -М., 1994. -С.361.
- Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер А.И. Биологически активные вещества растительного происхождения. - М.: Наука, 2001. - 240 с.