

3.3. Тритерпены как лекарственные средства. Препараты корня солодки – глицирам, биосластелин, глідеринин. Требования к качеству и методы онализа

Проверил: к.х.н., доцент

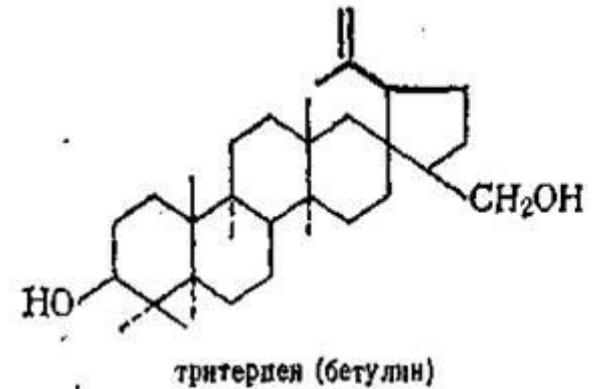
О.А.Сиволобова

Выполнил: студент 3-го курса

Кабжанова Н.М

ФМ 13-1

Тритерпены как лекарственные средства



- Молекулы тритерпенов - это циклический гидрофобный углеводород.
- Тритерпены — $C_{30}H_{48}$, $(C_{10}H_{16})_3$,

- Тритерпеноиды отличаются от всех предыдущих групп изопреноидов, во-первых — меньшим разнообразием структурных типов, во-вторых — большим распространением в разнообразных организмах их находят в растениях, в микроорганизмах, в животных, в морских организмах и в органических геологических сферах (нефть, осадочные породы) Следующая особенность этих соединений — некоторые тритерпеноиды претерпевают деградацию углеродного скелета, причем иногда весьма существенную — от C₃(5 до C₁₀. Эти деградированные тритерпены образуют группу соединений специфической и очень важной физиологической активности под общим названием стероиды, которые характерны, в основном, для высших животных и человека.

- Для разделения тритерпенов широко использовалась ТСХ на силикагеле, пропитанном раствором нитрата серебра. С помощью этого метода были разделены смеси незащищенных тритерпеновых спиртов [333, 334], а также их ацетатов [329, 333], бензоатов [335] и триметилсилильных производных [336]. Этот метод полезен и при разделении тритерпенов и эфиров тритерпеновых кислот.

Препараты корня солодки

- **Солодка** обладает широким диапазоном полезных для человеческого организма веществ. Её химический состав разнообразен: в корнях и корневищах содержится производное сапонинов глицирризин – вещество, которое являет собой смесь калиевых и кальциевых солей трехосновной глицирризиновой кислоты.
- В растении выявлено наличие 27 флавоноидов, аскорбиновой кислоты, стероидов, эстриола, есть немного камеди, смолы, эфирного масла и аспарагина. Флавоноиды оказывают разностороннее действие на организм – как спазмолитическое, ранозаживляющее, так и противовоспалительное.
- Средства из солодки отличаются отхаркивающими и смягчительными свойствами, в некоторых случаях оказывают противотоксичное действие. Терапевтическое воздействие на организм корней солодки обусловлено содержанием углеводов, глюкозы, фруктозы, крахмала и целлюлозы, а также органических кислот – фумаровой, яблочной, лимонной, янтарной.
-

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ

Материал и методы исследования

- В качестве объектов исследования служили промышленные образцы полученные в лабораторных условиях из корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.). В качестве стандартных образцов использованы глицирризиновая кислота, глицирам и ликуразид.

- Использованы тонкослойная хроматография (пластинки «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ») в системе растворителей хлороформ – этиловый спирт – вода (26:16:3). Детекцию веществ на хроматограммах осуществляли просмотром пластинок в видимом и ультрафиолетовом свете (длина волны 254 нм и 366 нм). Регистрацию УФ-спектров исследуемых растворов проводили с помощью спектрофотометра «Specord 40» (Analytik Jena).

Результаты исследования

- Для определения использовать государственные стандартные образцы – глицирам (моноаммониевая соль глицирризиновой кислоты) (сапонин) и ликуразид (флавоноид). Использование данных стандартов позволяет исключить ошибки при идентификации диагностических веществ и, следовательно, обеспечивать валидацию методик качественного анализа сырья и препаратов солодки. Использование в качестве ГСО глицирама объясняется тем, что глицирризиновая кислота – вещество нестабильное [5], что препятствует использованию данного соединения в качестве государственного стандартного образца.

- Установлено, что на хроматограмме сиропа солодки (рис. 1) ликуразид обнаруживается в виде доминирующего желтого или желтовато-оранжевого пятна с величиной R_f около 0,5, а глицирризиновая кислота – в виде фиолетового флуоресцирующего пятна (254 нм) с величиной R_f около 0,3 (на уровне ГСО глицирама). При этом обнаруживаются также пятна других БАС (рис. 1).

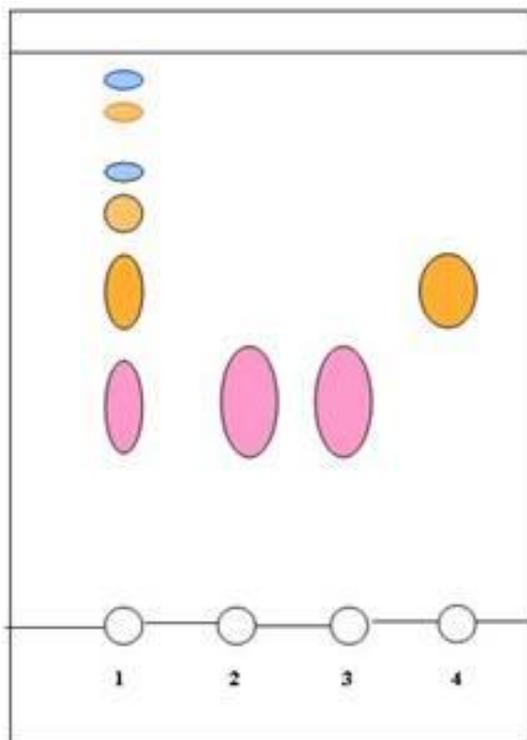


Рис. 1. Хроматографический профиль веществ препарата «Солодки сироп». Обозначения: 1.Лекарственный препарат «Солодки сироп», 2.Глицирам, 3.Глицирризиновая кислота, 4. Ликуразид

- Для целей количественного анализа предложено, как и в случае корней и экстракта солодки [3, 4, 8], использование двух показателей – содержания глицирризиновой кислоты (в пересчете на глицирам) и содержания суммы флавоноидов (в пересчете на ликуразид). При количественном определении содержания глицирризиновой кислоты в электронном спектре испытуемого раствора содержится один интенсивный максимум поглощения при длине волны 258+2 нм (рис. 2), коррелирующий с таковым глицирризиновой кислоты и глицирама [4, 5]. Для определения суммы флавоноидов, как и в случае корней и экстракта солодки, предложены подходы к стандартизации, заключающиеся в использовании дифференциальной спектрофотометрии при аналитической длине волны 420 нм [8]. При этом в УФ-спектре раствора сиропа солодки в присутствии $AlCl_3$ в условиях дифференциальной спектрофотометрии (рис. 3), как и в случае ГСО ликуразида, наблюдается интенсивный максимум поглощения при длине волны 420 нм (рис. 4).

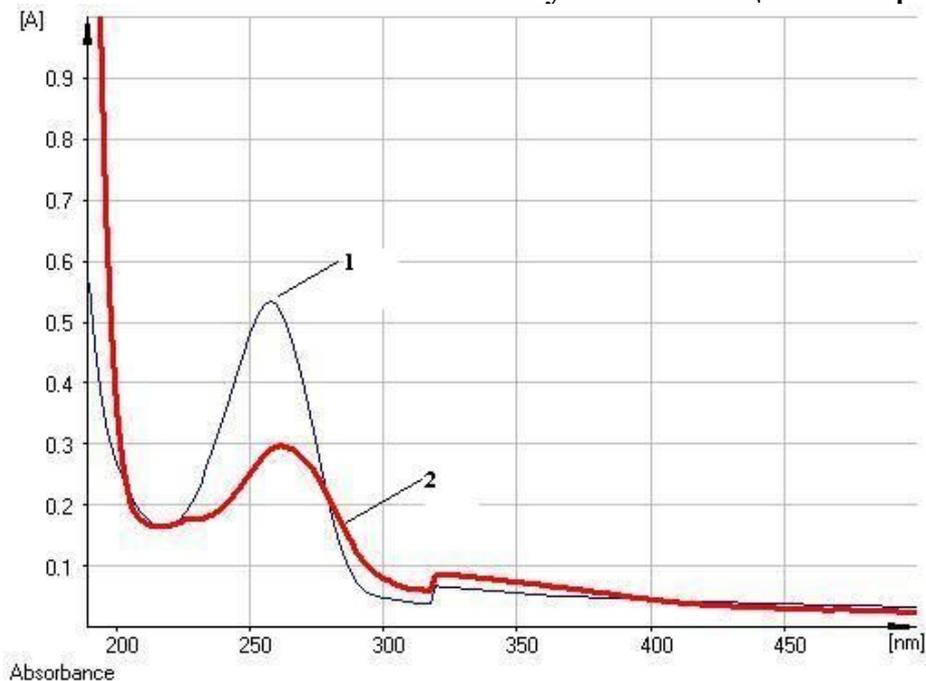


Рис. 2. УФ-спектры раствора ГСО глицирама (1) и испытуемого раствора лекарственного препарата «Солодки сироп» (2)

- Методика качественного анализа лекарственного препарата «Солодки сироп». К 5,0 мл препарата «прибавляют 1 каплю ледяной уксусной кислоты и перемешивают. Затем прибавляют 5 мл ацетона и перемешивают. Ацетоновый (верхний) слой отделяют, упаривают в выпарительной чашке, растворяют в 1 мл 95 % спирта этилового и используют для анализа (испытуемый раствор). На линию старта пластинки «Сорбфил-ПТСХ-УФ-А-УФ» микропипеткой наносят 0,02 мл испытуемого раствора и затем рядом – 0,02 мл (20 мкг) 0,1 % раствора ГСО глицирама и 0,02 мл (20 мкг) 0,1% раствора ГСО ликуразида. Далее анализ осуществляют в соответствии с методикой, описанной в литературе [3, 4].

Биосластелин

Разработан эффективный экстракционный метод выделения суммы нативных солей тритерпеновых кислот оптимально подобранным составом растворителей, позволивший увеличить степень извлечения до 95-97% от их содержания в корне и получить сухой экстракт - биосластелин с содержанием глицирризиновой кислоты не менее 75-80% .

По разработанной технологии на АО "Химфарм" освоен и утвержден опытно-промышленный регламент получения препарата биосластелин. В Казахской академии питания были приведены всесторонние и комплексные медико-биологические исследования по влиянию на организм длительного введения в рацион животных биосластелина, на основании которых он был рекомендован для применения в качестве биологической добавки. На препарат биосластелин были разработаны и утверждены в Госстандарте РК Технические условия ("Биологическая добавка - биосластелин" ТУ-640 РК-05611659-01-98), которые предназначены для выпуска промышленных партий препарата.

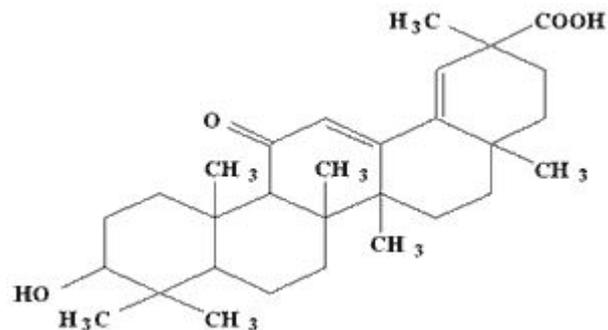
Биосластилин рекомендуется для использования в пищевой и парфюмерно-косметической промышленности для изготовления новых видов лечебно-профилактической продукции с повышенной биологической ценностью, а также может быть использован в качестве исходного продукта для создания новых фитопрепаратов. Препарат биосластилин зарегистрирован в государственном реестре товарных знаков РК (свидетельство Патентного ведомства РК № 6693 от 17.03.1998 г.).

Промышленный выпуск субстанции биосластилина, натриевой соли глидерина и лекарственных форм - мази Глинатин-2% (ВФС РК 42-346-2000, РК-ЛС-3-№0045233), таблеток Гликардин и Рувимин освоен и внедрен на Шымкентском АО "Химфарм".

- В работе использованы лабораторные образцы субстанции сантонина, биосластилина (ВФС РК 42-349-2000), полученные в лаборатории филиала Института химии природных соединений МОН РК при АО «Santo»; все растворы реактивов и растворители категории ч.д.а. приготовлены в соответствии с ГФ XI. Спектры поглощения регистрировались на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия) в диапазоне длин волн от 200 до 350 нм.
- УФ-спектры биосластилина (по основному действующему веществу - кислоты глицирризиновой) изучены и используются для идентификации, количественного определения его в индивидуальных лекарственных формах по собственному поглощению в УФ-области спектра [2]. УФ-спектры сантонина были изучены нами ранее и освещены в работе [4]. Для них характерны следующие оптические характеристики: раствор сантонина в хлороформе имеет максимум поглощения при длине волны 240 нм, рабочая концентрация 0,001%, удельный показатель поглощения 517,5; раствор биосластилина в растворе аммония гидроксида 0,25% в спирте этиловом 50% имеет максимум поглощения при длине волны 252 нм, рабочая концентрация 0,004%, удельный показатель поглощения 135,4.
- Однако при их совместном присутствии такое определение становится невозможным, поскольку спектры поглощения кислоты глицирризиновой и сантонина накладываются друг на друга.
- Поэтому нами предлагается предварительное разделение активных компонентов препарата друг от друга в зависимости от их физических свойств. Для этого препарат растворяют в хлороформе, при этом кислота глицирризиновая остается в осадке ввиду своей нерастворимости, а сантонин переходит в фильтрат.

- **Методики определения. Сантонин.** Навеску препарата 0,1 г (точная навеска) растворяют в 10 мл хлороформа и фильтруют, фильтр промывают с 5 мл хлороформа. Фильтрат переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, объем доводят до метки хлороформом (Раствор А).
- В мерную колбу вместимостью 50 мл берут 0,5 мл из раствора А, доводят объем до 50 мл хлороформом. Раствор Б.
- Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 240 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО) сантонина. В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Глидеринин



- Глидеринин — 18-дегидроглицерретовая кислота (ГЛД) является лекарственным препаратом, на основе которого выпускаются 1—2 % мазь и таблетированная форма в качестве дерматологического и гепатопротекторного средств, соответственно. Он обладает выраженным противовоспалительным действием, проявляет болеутоляющие и жаропонижающие свойства, при этом не угнетает центральную и периферическую нервные системы, вегетативную иннервацию, дыхание, артериальное давление и функцию сердца.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986. 296 с.
- 2. Батырбеков Е.О., Мошкевич С.А., Жубанов Б.А. и др. Полимерные лекарственные препараты пролонгированного действия. - Алматы: КазГосИНТИ, 1995. - 42 с.
- 3. Ирисметов П.М. Синтез и биологическая активность производных глицерриновой кислоты соласидина и диосгенина: Дис. в форме научн. докл. - Алматы: ИХН НАН РК, 1993. - 52 с.
- 4. Азимов М.М., Закиров У.Б., Раджапова Ш.Д. Фармакологическое изучение противовоспалительного средства глидеринин // Фармакология и токсикология. - 1988. - № 4. - С. 90-93.
- 5. Отчет НИР № 0197РК00401 ИХН МОН РК. Разработка научных основ создания новых лекарственных препаратов на основе природных компонентов солодкового корня // Алматы, 1999.
- 6. Zhubanov B.A., Boiko G.I., Mustafina Gn.G. et. al. Polyglidin - new polymeric drug. Methods of its preparation // Докл. МН-АН РК. - 1998. - № 5. - С. 48-55.
- 7. Zhubanov B.A., Boiko G.I., Mustafina Gn.G. et. al. Polyglidin - new polymeric drug. Methods of its preparation // Abstracts 4 Int. Symp. on Polymers for Advanced Technologies. - Leipzig, Germany, 1997. - P.VII.28.
- 8. Umerzakova M.B., Khutoryanskaya O.V., Logunov A.P. et. al. Investigation of glyderinine interaction with water-soluble polymers // Abstracts 3rd Int. Symp. "Molecular Mobility and Order in Polymer Systems". - St. Petersburg, 1999. - P-126.
- 9. Мустафина Ж.К., Умерзакова М.Б., Бойко Г.И., Жубанов Б.А. О процессе связывания