Российский Университет Дружбы Народов
Медицинский институт
Кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии

Биофармацевтическая характеристика ЛП «Коргликон»

Преподаватель: Ибрагимова Альфия Наилевна

Студент: Данилова Милана

Группа: МФ-501 (б)

Москва 2020

Общая характеристика препарата

- **Торговое название** – Коргликон (Corglycon)
- **МНН**: Ландыша листьев гликозид (Glycosidum ex foliis Convallariae)
- Раствор для внутривенного введения 0.6 мг/мл, №10 - ампула 1 мл (10) - упаковка контурная ячейковая - пачка картонная;с ножом ампульным; ЛС-000789 2011-09-28; Галичфарм АО (Украина)
- **Фармакологическая группа**: «Сердечные гликозиды и негликозидные кардиотонические средства»
- **АТХ** код C01AX - Прочие сердечные гликозиды
- **Состав**:

1 мл раствора содержит: Активное вещество - Коргликон (ландыша листьев гликозид) 0,6 мг; вспомогательные вещества: хлорбутанола гемигидрат 4,0 мг, вода для инъекций до 1 мл.

- Применяется в составе комплексной терапии хронической сердечной недостаточности II функционального класса (при наличии клинических проявлений) и III - IV функционального класса по классификации NYHA , тахисистолическая форма мерцания и трепетания предсердий пароксизмального и хронического течения (особенно в сочетании с хронической. сердечной недостаточностью).
- **Описание лекарственной формы**: Прозрачная, от бесцветной до желтоватого цвета жидкость, со специфическим запахом входящего в состав консерванта.
- ***Синонимы***: Корглигард
- Аналоги: —

Сердечный гликозид, блокирует транспортную Na + / K + -АТФ-азу, в результате содержание ионов натрия в кардиомиоците возрастает, что приводит к открыванию кальциевых каналов и вхождению ионов кальция в кардиомиоциты. Избыток ионов натрия приводит к ускорению выделения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума, таким образом концентрация ионов кальция повышается, что приводит к ингибированию тропонинового комплекса, оказывающего угнетающее влияние на взаимодействие актина и миозина.

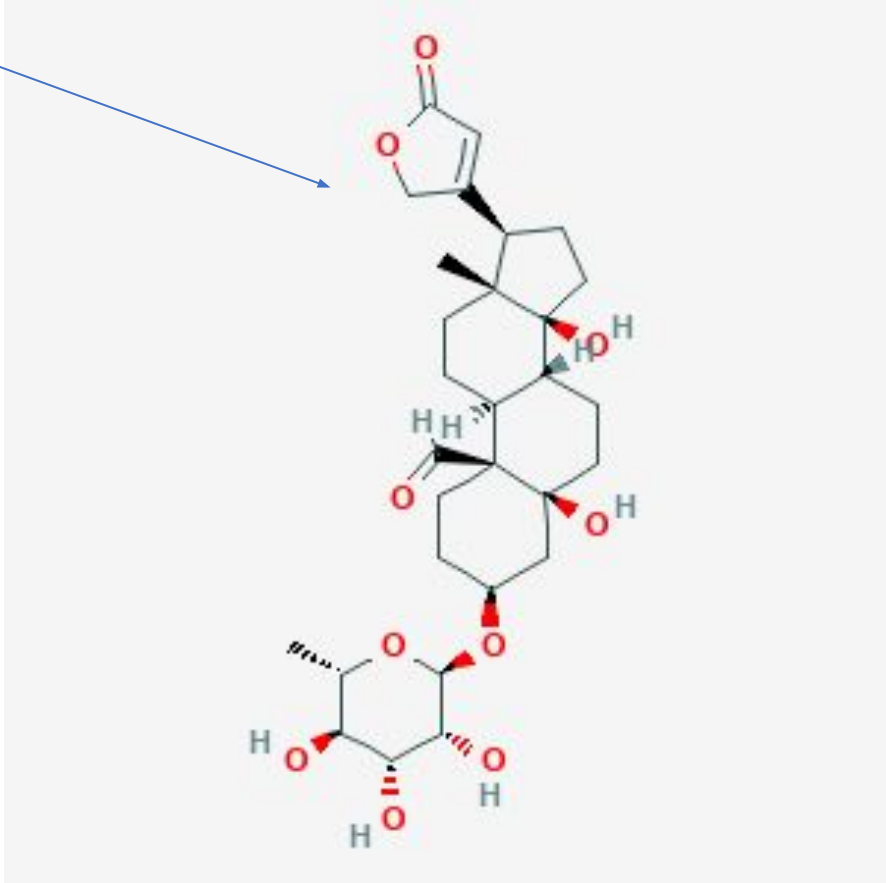
Характеристика продуцента

- **Ландыш майский (Convallaria majalis)**
- ***Ботаническая характеристика***. Многолетнее травянистое растение высотой 15-20 см. От корневища отходят 2, реже 1-3 листа длиной около 20 см и тонкая цветочная стрелка, почти равная по длине листьям, окруженная у основания пленчатыми листочками. Сверху цветочной стрелки однобокой повислой кистью собраны приятно пахнущие белые цветки (5-20 штук), похожие на маленькие шарообразные колокольчики. Плод - красная ягода. Все растение *ядовито*. Цветет в апреле - июне, плодоносит в августе-сентябре.
- В ГФ представлено три вида сырья: листья, трава и цветки ландыша майского.

https://images.ua.prom.st/304694158_304694158.jpg?IMAGE_SIZE=304694158

https://images.ua.prom.st/851560349_w700_h500_landysh-majskij-trava.jpg

- ***Химический состав.*** В траве выявлено около 20 сердечных гликозидов, в которых агликон К-строфантидин связан с различными сахарными остатками. Имеются карденолиды: конваллятоксин, конваллятоксол, конваллозид, локундьезид. Основными из них являются конваллятоксин и конваллозид. При расщеплении конваллятоксин образует агликон строфантидин и l-рамнозу, конваллозид - агликон конваллятоксин и глюкозу. В растении имеются и другие сердечные гликозиды. Кроме сердечных гликозидов, выделены сапонины, флавоновые гликозиды, кумарины, стероидные сапонины, следы эфирного масла, полисахариды.
- Из гликозидов ландыша наиболее изучен *конваллятоксин*. В 1 г кристаллического препарата содержится 9260 КЕД, или 66600-83300 ЛЕД, то есть по биологической активности в эксперименте конваллятоксин превосходит другие сердечные гликозиды.
- Препарат «Коргликон» стандартизуют, для него активность 1 мл должна составлять 11-16 ЛЕД.

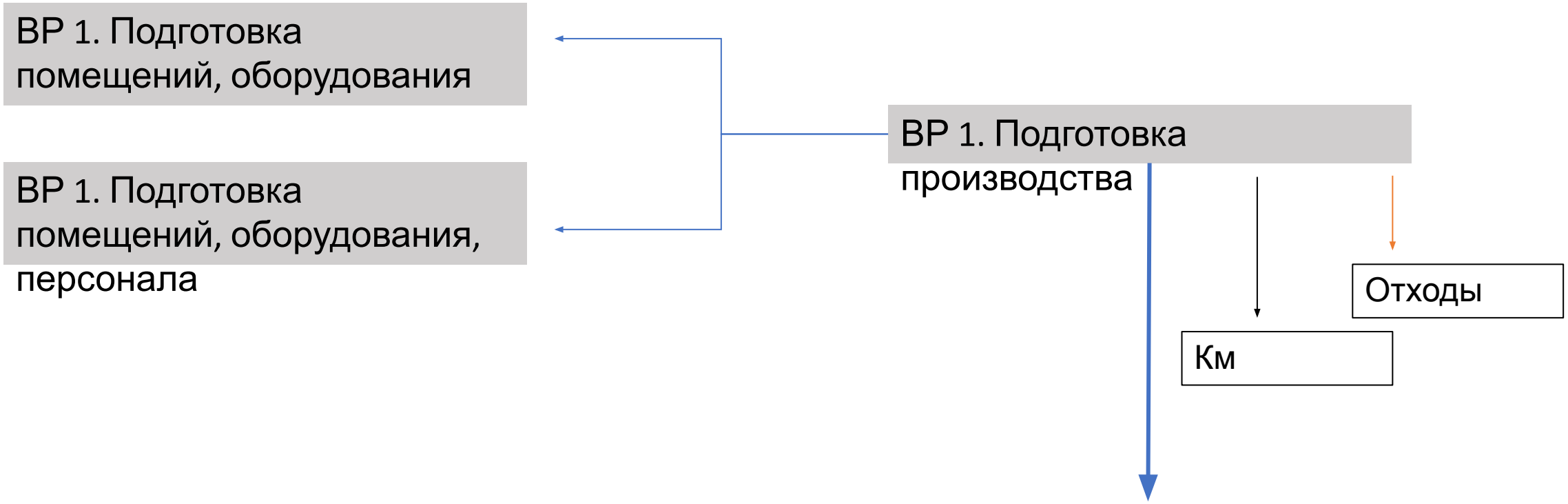


Субстанция «Коргликон» представляет собой новогаленовый препарат – слегка желтоватый аморфный порошок. Мало растворим в воде и хлороформе, не растворим в эфире

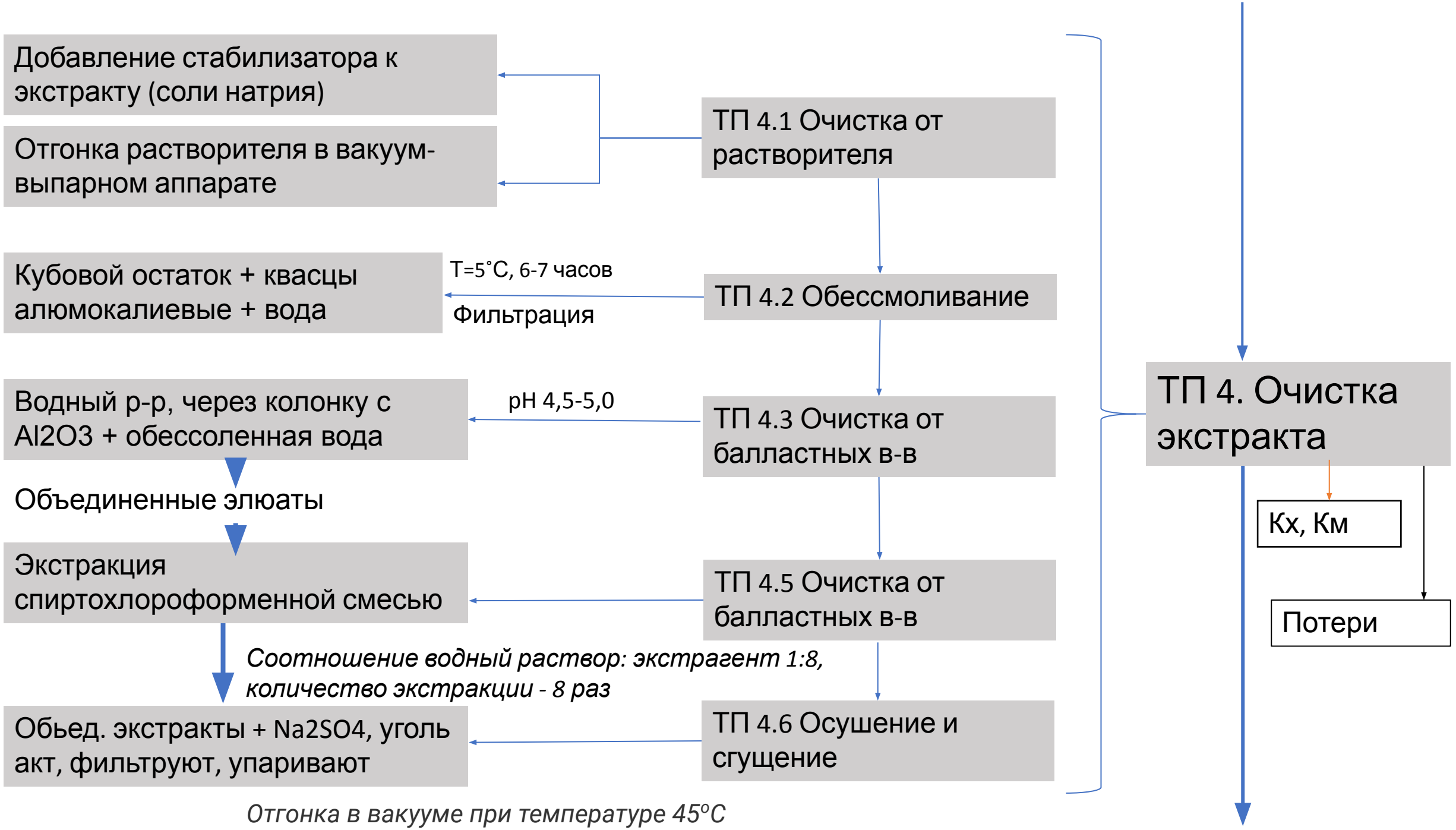
История

- Ландыш майский - широко известное лекарственное растение, входящее в фармакопеи многих стран. Применяется издревне в народной медицине разных стран. В русскую научную медицину ландыш и препараты из него (настойка) впервые введён С. П. Боткиным.
- Впервые гликозиды ландыша исследовал Вальц (1843-1858) и выделил конваллямарин и конваллярин.
- Чеше и Гаупт установили эмпирическую формулу конвалляритоксина (1936).
- Рейхштейн и Кац впервые расщепили конваллятоксин и выделили строфантидин (1943).

Технологическая схема производства препарата «Коргликон» методом реперколяции



ВР 2.1 Получение раствора ацетона (95%)
ВР 2.2 Отвешивание травы (листьев) ландыша
ВР 2.3 Измельчение ЛРС
В качестве экстрагента применяют ацетон, содержащий 5% воды. Соотношение трава: экстрагент 1: 6
ВР 2. Подготовка исходных материалов
Потери
Кт, Кх, Км
ТП 3.1 Смешивание компонентов
ТП 3.2 Помещение равн. ч-й сырья в перколяторы (4,5 кг х 4 экстрактора)
ТП 3.3 Экстракция в течение 8 часов последовательно в 4 экстр-х
ТП 3.4 Слив экстракта из «головного» перколятора
ТП 3. Получение экстракта из листьев (травы) Ландыша майского
Потери
Кт, Кх, Км


Добавление стабилизатора к экстракту (соли натрия)
Отгонка растворителя в вакуум-выпарном аппарате
ТП 4.1 Очистка от растворителя
Кубовой остаток + квасцы алюмокалиевые + вода
T=5˚C, 6-7 часов
Фильтрация
ТП 4.2 Обессмоливание
Водный р-р, через колонку с Al2O3 + обессоленная вода
pH 4,5-5,0
ТП 4.3 Очистка от балластных в-в
Объединенные элюаты
Экстракция спиртохлороформенной смесью
ТП 4.5 Очистка от балластных в-в
Соотношение водный раствор: экстрагент 1:8, количество экстракции - 8 раз
Обьед. экстракты + Na2SO4, уголь акт, фильтруют, упаривают
ТП 4.6 Осушение и сгущение
Отгонка в вакууме при температуре 45°С
ТП 4. Очистка экстракта
Кх, Км
Потери

ТП 5.1

Экстракт растирают с безводным эфиром

5-7 раз

Эфир сливают

ТП 5.2 Сушка в вакуум-сушильном шкафу, комн. Т

ТП 5. Стандартизация (получение мелкодисперсного порошка - ФС)

Кт, Кх, Км

ТП 6.1 Растворение стандартизированного порошка «Коргликон» в воде для инъекций

ТП 6.2 Стерилизация (фильтрация)

ТП 6.3 Добавление консервантов

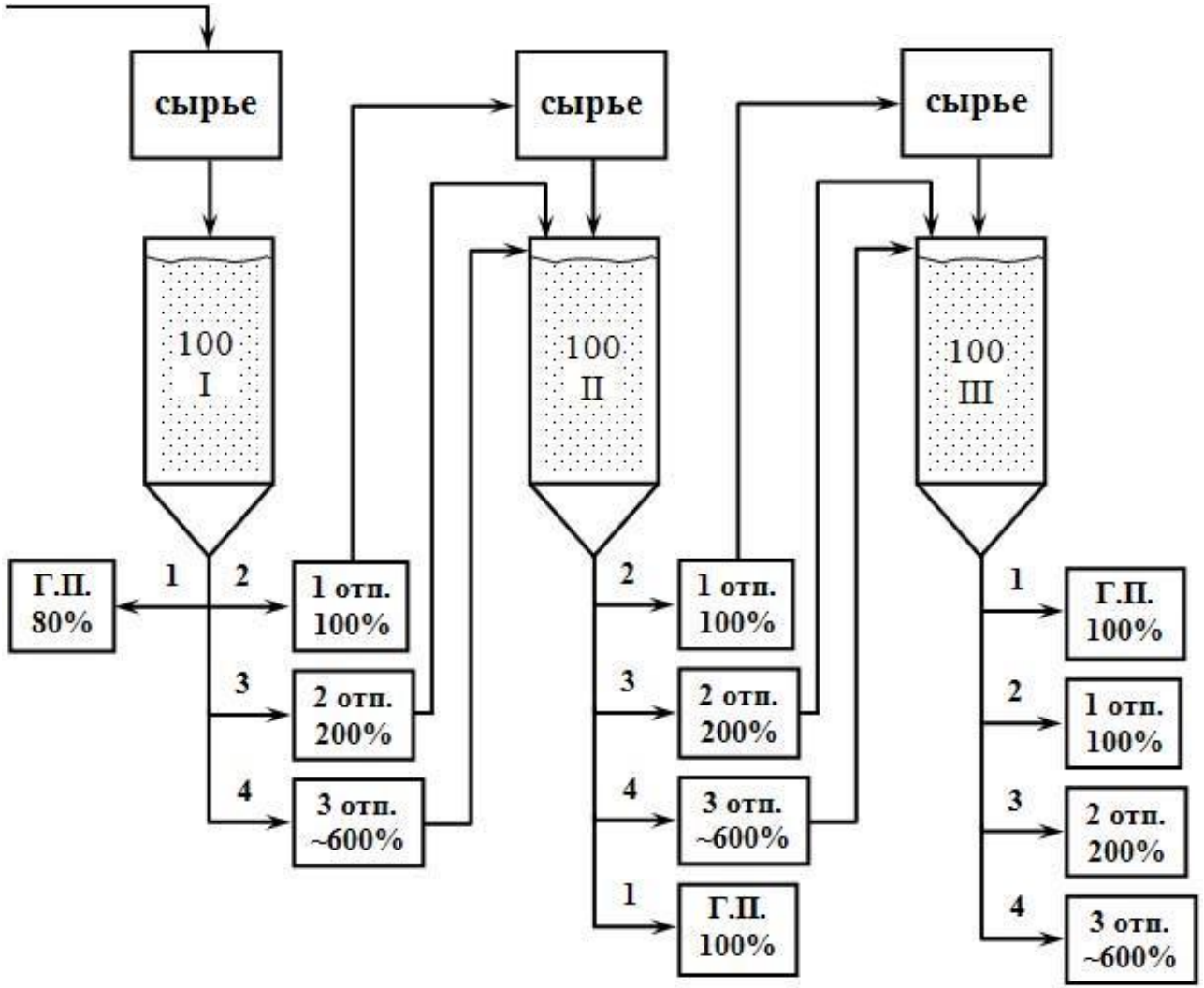
ТП 6. Получение готовой ЛФ

Кт, Кх, Км

УМО 7. Упаковка, маркировка отгрузка.

Склад

Кх: активность 1 мл должна составлять 11-16 ЛЕД!



Выход препарата в расчете на гликозиды загруженные 35±13%.

Предложенный способ позволяет сохранить гликозиды от разрушения, сокращает процесс, повышает выход целевого продукта, снижает энергоемкость.

Контроль качества готовой субстанции (р-р д/инъекций)

Показатель качества	Нормативный документ	Метод
Описание	Патент RU2112539C1	Прозрачная, от бесцветной до желтоватого цвета жидкость, со специфическим запахом входящего в состав консерванта.
Подлинность	Патент RU2112539C1	определяется по реакции Легаля.
Количественное определение	ОФС.1.2.4.0009.15 Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов	Активность препарата определяют биологическим методом, 1 мл препарата должен содержать 11-16 ЛЕД.
Прозрачность	(ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»)	Отсутствие механических примесей, взвешенных частиц.
Цветность	(ОФС «Степень окраски жидкостей»)	Слегка желтоватый раствор. Эталон – раствор железа железа(III) хлорида (от BY_7 до BY_6).
Стерильность	ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота	Препараты должны быть стерильными.
Апирогенность	ОФС.1.2.4.0005.15 Пирогенность	Препарат должен быть апирогенным. LAL – тест.

Остаточные органические растворители	**ОФС.1 .1.0008.15 Остаточные органические растворители**	Растворители 3 класса токсичности. При наличии растворителей 3 класса, если их суммарное содержание не превышает 0,5 %, для определения допускается применение неспецифического метода «Потеря в массе при высушивании»; если их содержание превышает 0,5 %, каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно. Предельно допустимое содержание в лекарственных средствах остаточных органических растворителей 3 класса токсичности составляет 50 мг/сут.

Контроль качества субстанции «Коргликон»

Показатель качества	Нормативный документ	Метод
Описание	ОФС.1.4.1.0010.15 Порошки	*Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 160 мкм*
Подлинность	Патент RU2112539C1	определяется по реакции Легаля.
Количественное определение	ОФС.1.2.4.0009.15 Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов	Активность препарата определяют биологическим методом, 1 мл препарата должен содержать 11-16 ЛЕД.
Потеря в массе при всушивании	ОФС.1.2.1.0010.15 Потеря в массе при высушивании	Способ 2 (в вакууме при комнатной температуре).
Размер частиц	ОФС.1.1.0015.15 Ситовой анализ	Размер отверстий (мкм) сит, через которые проходит анализируемый порошок: не менее 95% - 180, не более 40% - 125; мелкий порошок.
МБЧ	ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота	Категория 1.2А – Субстанция должна быть стерильной

Список источников

- 1999-2020, Зеленая аптека / Частная Фармакогнозия/ «Ландыш майский».

http://www.fito.nnov.ru/special/glycozides/cardio/convallaria_majalis/

- Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента/ Реестр лекарственных средств России/ Лекарства и субстанции/ «Коргликон».

https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4629.htm#field6

- Кульбах В.О./«Фармацевтическая химия», Издательство «Медицина»/ 1996
- ФС.2.5.0022.15 «Ландыша трава, ландыша листья, ландыша цветки»
- ОФС.1.2.4.0009.15 Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов
- ОФС.1.4.1.0007.15 Лекарственные формы для парентерального применения
- ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота
- ОФС.1.2.4.0005.15 Пирогенность
- National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 441852, Convallatoxin. Retrieved November 12, 2020 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Convallatoxin.
- Панченко Светлана Ивановна/ Патент RU2112539C1/ 10.06.1998 https://patents.google.com/patent/RU2112539C1/ru

Спасибо за внимание!