

Лікарські речовини з групи вуглеводів і глікозидів.

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ З ГРУПИ ВУГЛЕВОДІВ

ПЛАН

1. Лікарські речовини з групи вуглеводів. Загальна характеристика. Класифікація.
2. Глюкоза. Добування, методи аналізу, застосування в медицині.
3. Сахароза. Цукор молочний (лактоза). Добування, хімічні властивості, застосування.
4. Глікозиди. Загальна характеристика. Класифікація. Серцеві глікозиди, методи їх ідентифікації та кількісного визначення.
5. Дубильні речовини. Загальна характеристика.

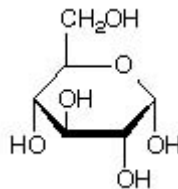
Вуглеводи (гліциди) – група органічних сполук, що складаються з вуглецю, водню та кисню. Більшість вуглеводів відповідають загальній формулі $C_m(H_2O)_n$. За хімічними властивостями вуглеводи – полігидроксильні сполуки, що містять або утворюють під час гідролізу альдегідну або кетогрупу.

Вуглеводи класифікують:

- 1) за кількістю атомів вуглецю в молекулі – тетрози, пентози, гексози, гептози і т.п.;
- 2) за основною функціональною групою – альдози і кетози;
- 3) за кількістю атомів у циклі (для циклічних структур) – фуранози і піранози;
- 4) за кількістю моносахаридних одиниць у молекулі – прості вуглеводи (моносахариди, монози), олігосахариди (від 2 до 10 моносахаридів) і полісахариди (понад 10 моносахаридів).

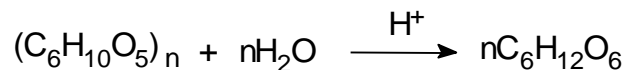
Глюкоза безводна (Glucosum anhydricum) (ДФУ)

Glucosae anhydrous*



D-(+)-Глюкопіраноза

Здобування. Для медичних цілей глюкозу добувають гідролізом картопляного або кукурудзяного крохмалю в присутності мінеральних кислот.



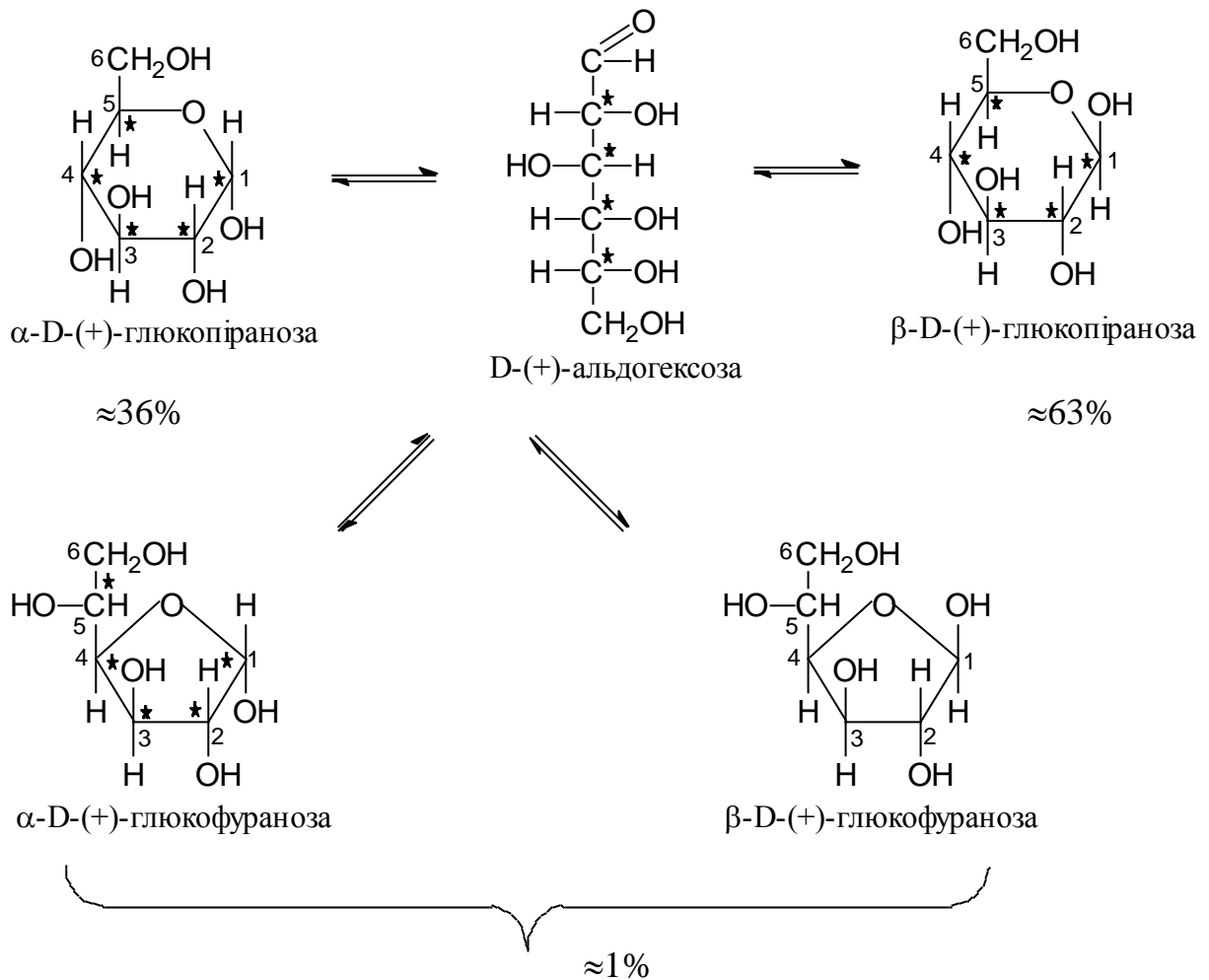
Очищують глюкозу перекристалізацією з водних або водно-спиртових розчинів, причому, якщо кристалізацію вести при температурі понад 30° С – отримують безводну глюкозу, а при температурі нижчій від 30°С – кристалогідрат, що містить одну молекулу води: $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$.

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору із солодким смаком. Легко розчинна у воді, помірно розчинна у 96%-вому спирті.

Ідентифікація. 1. Оскільки глюкоза є оптично активною речовиною, для ідентифікації і випробування на чистоту фармакопея рекомендує встановлювати питоме обертання (від +52,5° до +53,3° у перерахунку на суху речовину). Визначення проводять для 10%-вого водного розчину в присутності розчину аміаку.

Для глюкози характерним є **явище мутаротації** – зміна з плином часу кута обертання свіжоприготованих розчинів вуглеводів. Явище мутаротації пояснюється так: глюкоза може існувати в декількох таутомерних формах. Кристалічна глюкоза, отримана перекристалізацією з водно-спиртових розчинів, на 100% α -D-(+)-глюкопіраноза.

При розчиненні у воді утворюються таутомерні форми відповідно до схеми:

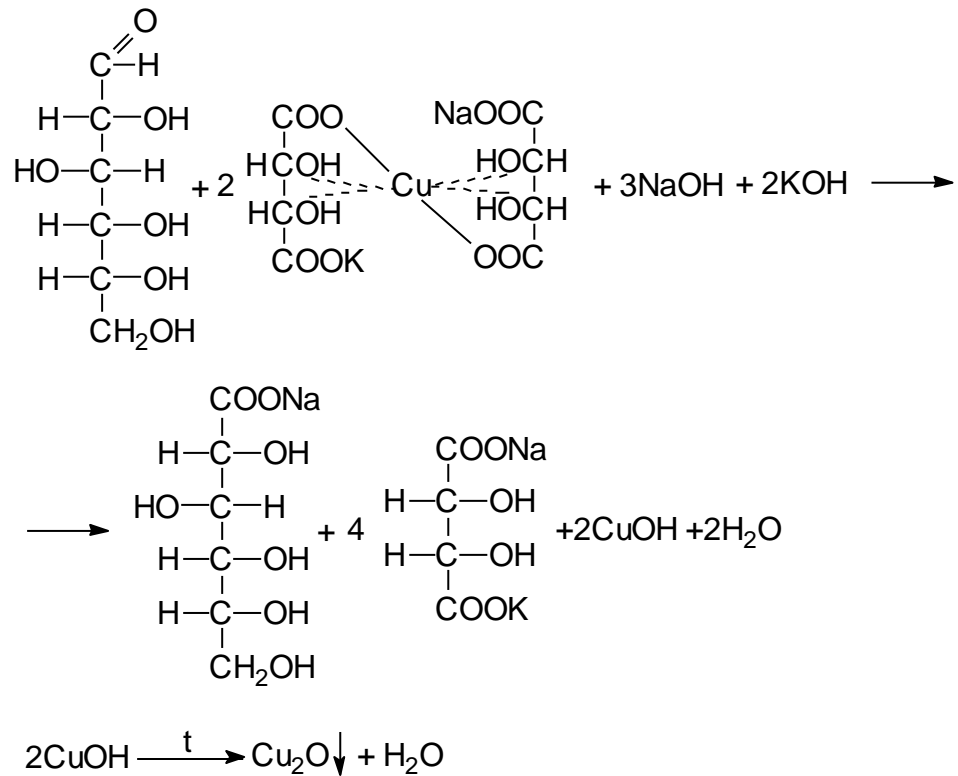


α -D-(+)-глюкопіраноза має питоме обертання близько $+119^\circ$; β -D-(+)-глюкопіраноза – близько $+19^\circ$. В результаті взаємних перетворень утворюється рівноважна суміш різноманітних таутомерних форм D-глюкози, що містить $\approx 63\%$ β -D-(+)-глюкопіранози, $\approx 36\%$ α -D-(+)-глюкопіранози і менш одного відсотка суми ациклічної форми і глюкофураноз. Питоме обертання цієї суміші становить $+51,5 \dots +53^\circ$. Для прискорення встановлення рівноваги як каталізатор до розчину глюкози додають декілька крапель розчину аміаку.

Хіральний центр, що виникає в результаті внутрішньомолекулярного утворення напівацеталю або напівкеталю, називають аномерним, а α - і β -форми – аномерами. В загальному випадку α -формою монози називають циклічну форму, в якій напівацетальний гідроксил обернений в той самий бік, що й гідроксил у останнього асиметричного атома вуглецю; β -форма має гідроксил, орієнтований у бік, протилежний тому, у який направлено гідроксил у останнього асиметричного атома вуглецю.

2. Тонкошарова хроматографія.

3. При нагріванні субстанції з розчином мідно-тарtratного реактиву (реактив Фелінга) утворюється червоний осад:



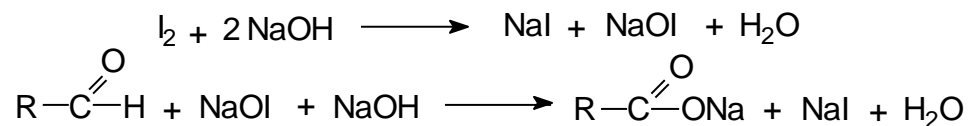
Окрім реактиву Фелінга, для окиснення глюкози може бути використаний амоніачний розчин аргентуму нітрату (реакція “срібного дзеркала”) та реактив Несслера.

У методиках експрес-аналізу лікарських форм для ідентифікації глюкози використовують реакцію з тимолом і кислотою сульфатною концентрованою – з’являється темно-червоне забарвлення, або взаємодію з резорцином і кислотою хлористоводневою розведеною – при нагріванні до кипіння з’являється рожеве забарвлення.

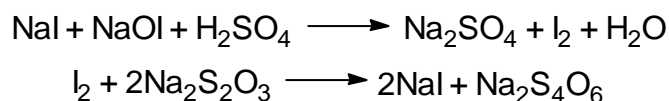
ДФУ не передбачає визначення кількісного вмісту глюкози в субстанції.

Кількісне визначення.

1. Рефрактометрія. (в розчинах для ін’єкцій).
 2. Поляриметрія (в розчинах для ін’єкцій ДФУ).
 3. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$.
- До субстанції додають надлишок титрованого розчину йоду і розчин натрію гідроксиду :



Через деякий час додають розчин кислоти сульфатної і надлишок йоду відтитровують натрію тіосульфатом :

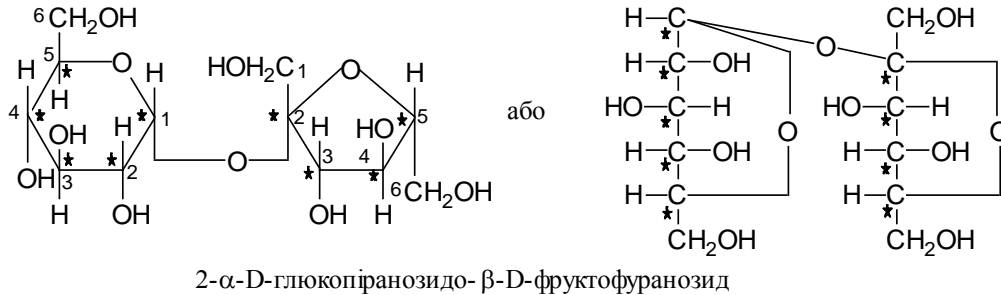


Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. При захворюваннях серця, при лікуванні шоку, колапсу, як джерело легко засвоюваного організмом харчування, що поліпшує функції різноманітних органів.

Сахароза (Saccharum)



Сахароза – тростинний або буряковий цукор.

Властивості. Біла кристалічна речовина без запаху, солодка на смак. Розчинна в 0,5 частинах води і в 60 частинах спирту, не розчинна в ефірі та хлороформі.

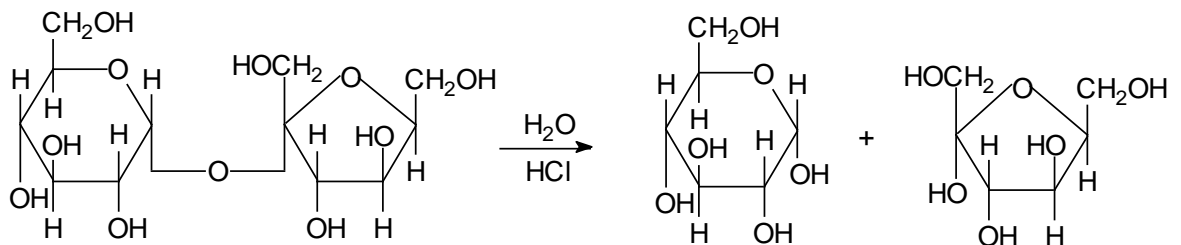
Плавиться при температурі 184-185 $^{\circ}$ C, при подальшому нагріванні темніє й перетворюється в буру, гірку на смак масу (карамель).

Оскільки глікозидний зв'язок в молекулі сахарози утворюють напівацетальні гідроксили глюкози і фруктози, тобто напівацетальний гідроксил глюкози зв'язаний, сахароза є не відновлюючим і не мутаротуючим цукром.

Ідентифікація. Реакція з кобальту нітратом у лужному середовищі – з'являється характерне фіолетове забарвлення.

У лікарських формах сахарозу ідентифікують за реакцією з резорцином – при нагріванні в присутності кислоти хлористоводневої розведеної з'являється червоне забарвлення.

При нагріванні підкислених водних розчинів сахароза легко гідролізується з утворенням інвертного цукру:



Питоме обертання розчину сахарози до гідролізу становить:

$$[\alpha]_D^{20} = +66^{\circ}$$

В результаті гідролізу утворюється еквімолекулярна суміш цукрів, яка складається з рівних кількостей глюкози $[\alpha]_D^{20} = +52,5^{\circ}$ і фруктози $[\alpha]_D^{20} = -93^{\circ}$.

Сумарне обертання буде від'ємним ($\approx -40^\circ$). Таким чином, **явище зміни не тільки кута, але й знака обертання після гідролізу називають явищем інверсії.**

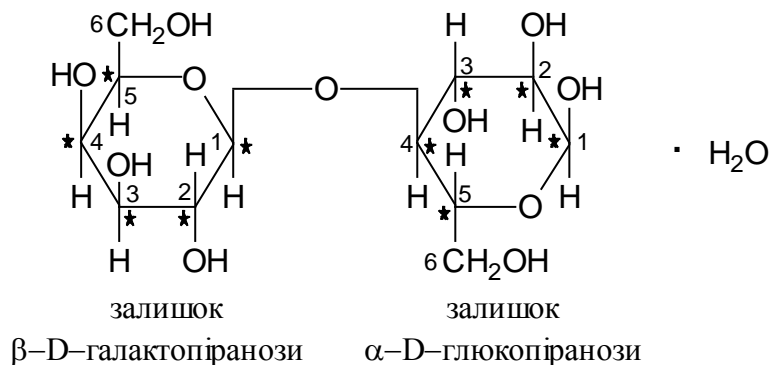
Випробування на чистоту. Домішку інвертного цукру визначають взаємодією з реактивом Фелінга – не повинен випадати жовтий або червоний осад.

Кількісне визначення. Проводять рефрактометричним, поляриметричним методом або після гідролізу в присутності кислоти хлористоводневої методом Бертрана за продуктами взаємодії з реактивом Фелінга.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Для приготування сиропів і як допоміжна речовина при виготовленні лікарських форм.

Цукор молочний, лактоза (*Saccharum lactis*) (ДФУ)



Сама назва цього цукру говорить про те, що він зустрічається в молоці ссавців; жіноче молоко містить 5–8% лактози, коров'яче – 4–6%.

Здобування. У промисловому масштабі лактозу отримують як побічний продукт під час виробництва сиру.

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Легко але повільно розчинний у воді, практично не розчинний в спирті.

Кисневий місток, що зв'язує два залишки моносахаридів у молекулі лактози, з'єднує перший атом галактози з четвертим атомом вуглецю залишку глюкози.

Напівацетальний гідроксил глюкози у молекулі лактози, на відміну від молекули сахарози, залишається вільним, тому лактоза є мутаротуючим і відновлюючим цукром.

Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними константами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія (ДФУ).
2. Водний розчин лактози при нагріванні з розчином аміаку забарвлюється в червоний колір (ДФУ).
3. Розчин лактози відновлює мідно-тарtratний реактив.
4. Питоме обертання лактози становить від $+54,4^\circ$ до $+55,9^\circ$ (10%-вий водний розчин у перерахунку на суху речовину). Вимірювання кута обертання

проводять через 30 хв. після додавання до розчину лактози 0,2 мл розчину амоніаку.

Кількісне визначення лактози проводять тими ж методами, що й глюкози.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Лактоза відрізняється від решти цукрів відсутністю гігроскопічності й тому використовується для приготування порошків з речовинами, що легко гідролізуються. Її кристали мають насипну густину, близьку до густини більшості отруйних і сильнодіючих речовин і тому лактоза широко використовується для виготовлення тритурацій. Входить молочний цукор і до складу сумішей для дитячого дієтичного харчування.

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ З ГРУПИ ГЛІКОЗИДІВ

Глікозиди – це природні вуглеводовмісні речовини, в яких глікозильна частина молекули (циклічна форма цукрів) з'єднана з органічним радикалом, який не є цукром (аглікон або генін).

За природою цукрової частини глікозиди ділять на дві групи: піранозиди й фуранозиди. Розрізняють також α - і β -глікозиди залежно від конфігурації вуглевода, з'єданого з агліконом. Цукрова частина молекули може містити один або декілька з'єднаних між собою цукрів.

Зв'язок цукрового залишку з геніном здійснюється або через кисень (О-глікозиди), або через нітроген (N-глікозиди), або через сульфур (тіоглікозиди).

О-глікозиди за характером аглікону поділяють на:

- 1) фенологлікозиди (глікозиди толокнянки – арбутин);
- 2) антрахінонглікозиди (глікозиди жостеру, ревеню, алое);
- 3) флавоноглікозиди (катехіни, рутин);
- 4) нітрогенвмісні (амігдалин);
- 5) глюкоалкалоїди (соласодин);
- 6) стероїдні глікозиди (серцеві глікозиди);
- 7) дубильні речовини (танін);
- 8) сапоніни.

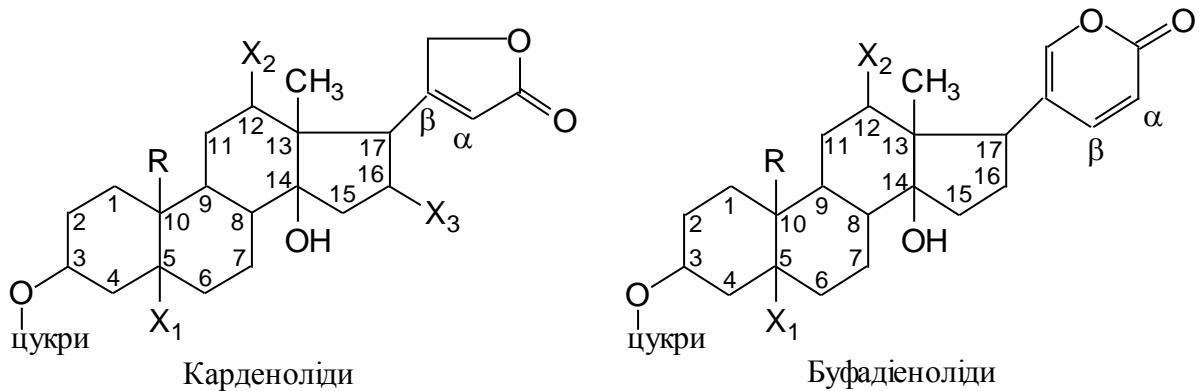
Серцеві глікозиди – біологічно активні речовини, що містяться в деяких видах рослин або виділеннях деяких видів жаб і здатні в малих дозах проявляти специфічну дію на серцевий м'яз.

Цукри, що входять до складу серцевих глікозидів, окрім глюкози і рамнози, є специфічними для цієї групи речовин. Це 6-дезоксигексози (L-рамноза), 2,6-дезоксигексози (D-дигітоксоза) або їх 3-О-метиллові етери (D-цимароза, L-олеандроza).

Аглікони (геніни) серцевих глікозидів мають стероїдну структуру, тобто є похідними циклопентанпергідрофенантрени.

За хімічною будовою аглікони можна поділити на дві групи, що відрізняються структурою приєданого в положенні 17 лактонного циклу. Серцеві глікозиди, що містять п'ятичленне лактонне кільце прийнято

називати карденолідами, а такі що містять шестичленне лактонне кільце з двома подвійними зв'язками – буфадієнолідами:



Специфічна дія глікозиду на серце зумовлена наявністю в молекулі аглікону лактонного циклу в положенні 17 і гідроксилу в положенні 14. На кардіотонічну дію великий вплив має замісник у положенні 10. Для більшості агліконів це метильна або альдегідна група.

Радикали агліконів деяких карденолідів

Аглікони	Радикали			
	R	X ₃	X ₂	X ₁
Дигітоксигенін	-CH ₃	-	-	-
Гітоксигенін	-CH ₃	-OH	-	-
Дігтоксигенін	-CH ₃	-	-OH	-
Олеандригенін	-CH ₃	-OC(=O)CH ₃	-	-
Строфантинин	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	-	-	-OH

Ідентифікація. Для ідентифікації серцевих глікозидів можуть бути використані загальні реакції.

Перша група кольорових реакцій дозволяє підтвердити наявність у молекулі **стероїдного циклу**. До них належать:

1. Реакція Лібермана-Бурхардта: невелику кількість речовини розчиняють у декількох краплях кислоти оцтової льодяної й змішують з сумішшю оцтового ангідриду і кислоти сульфатної концентрованої. Повільно з'являється забарвлення, що переходить від рожевого до зеленого або синього. Цю реакцію дають глікозиди, які при обробці сильними кислотами здатні до дегідратації.

2. Реакція Розенгейма: до хлороформного розчину речовини додають 96%-ву кислоту трихлороцтову – з'являється забарвлення, яке поступово змінюється від рожевого до лілового і синього. Ця реакція характерна для стероїдів, які містять дієнову групу або здатні утворювати її під впливом реактиву.

3. Стероїдний цикл у карденолідах виявляють також флуориметричним методом, використовуючи як реактив суміш кислот фосфорної і сульфатної з феруму (III) хлоридом ; розчин феруму перхлорату в кислоті сульфатній і т.ін.

Друга група кольорових реакцій ґрунтується на виявленні п'ятичленного **лактонного циклу** в молекулі карденолідів. До їх числа належать:

1. Реакція Легалья – при взаємодії в лужному середовищі з натрію нітропрусидом з'являється і поступово зникає червоне забарвлення.

2. Реакція Раймонда – в лужному середовищі з *m*-динітробензолом з'являється червоно-фіолетове забарвлення.

3. Реакція Бальєта – з лужним розчином кислоти пікринової з'являється оранжево-червоне забарвлення. Для підтвердження шестичленного лактонного кільця в буфадієнолідах використовують розчин стибію (III) хлориду; при нагріванні з'являється лілове забарвлення.

Третя група реакцій полягає у виявленні **цукрового компонента**. З цією метою після кислотного гідролізу можуть бути використані притаманні цукрам реакції, що ґрунтуються на їх відновних властивостях (реакції з реактивом Фелінга, "срібного дзеркала" і т.ін.). Специфічними для 2-дезоксичукрів, що містяться в молекулах більшості серцевих глікозидів, є реакції:

1. Реакція Келлера-Кіліані: розчин глікозиду в кислоті оцтовій льодяній, що містить феруму (III) хлорид, нашаровують на кислоту сульфатну концентровану. На межі двох шарів з'являється лілово-червоне або буре кільце, верхній шар забарвлюється в синій або синьо-зелений колір. Реакція відбувається тільки тоді, коли дезоксицукор знаходиться у вільному стані або займає крайнє положення в молекулі глікозиду.

2. Реакція Пезета: при нагріванні глікозиду з ксантгідролом або антроном у присутності кислоти оцтової льодяної з наступним додаванням декількох крапель кислоти сульфатної або фосфорної з'являється червоне або зелене, синьо-зелене забарвлення. У ході реакції під дією кислот концентрованих цукровий компонент утворює фурфурол або його похідні, які конденсуються з ксантгідролом або антроном.

Ідентифікувати лікарські речовини з групи серцевих глікозидів можна за питомим обертанням. Перспективний також спосіб, що базується на побудові хроматографічних діаграм, які показують залежність R_f від системи розчинників. Використовують також ІЧ- і УФ-спектроскопію.

Кількісне визначення. Проводять спектрофотометрично, фотоколориметрично за продуктами взаємодії в лужному середовищі з нітропохідними ароматичного ряду. Якісну і кількісну оцінку серцевих глікозидів проводять також за допомогою методу високоефективної рідинної

хроматографії (ВЕРХ), що дозволяє визначити не тільки основні, але й супутні глікозиди.

Біологічним методом контролю встановлюють найменші дози стандартної і досліджуваної речовин, що викликають систолічну зупинку серця піддослідних тварин. Потім розраховують вміст жаб'ячих (ЖОД), котячих (КОД), голубиних (ГОД) одиниць дії в одному грамі речовини, що досліджується, в одній таблетці або в одному мілілітрі розчину.

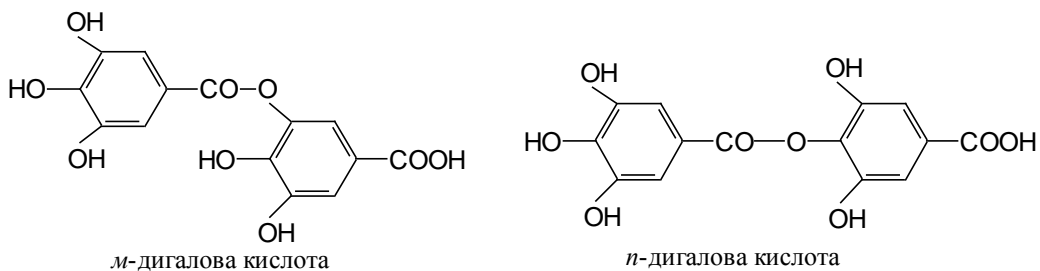
Зберігання. Серцеві глікозиди та їх препарати зберігають у добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла і вологи.

Застосування. Як кардіотонічні засоби. Відрізняються вони за силою, тривалістю, швидкістю проявлення дії, впливом на центральну нервову систему.

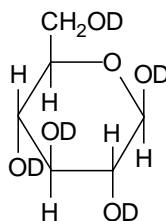
ДУБИЛЬНІ РЕЧОВИНИ АБО ТАНІНИ

Дубильні речовини поділяються на конденсовані або таніни, що не гідролізуються (так звані катехінові таніни) і таніни, що гідролізуються (галотаніни).

Галотаніни (псевдоглікозиди) є похідними глюкози й дигалової кислоти. Існує два ізомери – *m*- і *p*-дигалові кислоти.



З танінів, що використовуються в медицині, найбільше значення має пентадигалойл-глюкоза:



D – залишок дигалової кислоти

Танінам притаманні характерні **властивості**:

Легко розчиняються в гарячій воді з утворенням колоїдних розчинів.

Здатні осаджувати білки з розчинів, утворювати нерозчинні сполуки з тканинами, що містять желатину (дубити шкіру).

Легко окиснюються, особливо в лужному середовищі; з амоніачним розчином калію фериціаниду вони дають насичене червоне забарвлення.

Наявність фенольних гідроксилів зумовлює реакцію дубильних речовин з солями феруму (III) – з'являється чорно-зелене або синьо-чорне забарвлення.

Таніни утворюють осади з розчинами багатьох алкалоїдів та інших органічних речовин основного характеру.

Танін (Taninum)

Властивості. Аморфний порошок світло-жовтого або бурувато-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом, терпкий на смак. Легко розчинний у воді і спирті, дуже мало розчинний в ефірі, хлороформі і бензолі. Водні розчини мають кислу реакцію.

Ідентифікація. 1. Водний розчин таніну з рівним об'ємом кислоти сульфатної розведеної утворює об'ємний жовтуватий осад.

2. Розчин таніну з розчином феруму (III) хлориду дає чорне з синім відтінком забарвлення, що зникає від додавання кислоти сульфатної розведеної.

Випробування на чистоту. Домішки камеді, декстрину, цукру й солей визначають, додаючи до розчину таніну спирт, а потім ефір. Розчин має залишатися прозорим.

Зберігання. У добре закупореній тарі, в сухому місці.

Застосування. В'яжучий і протизапальний засіб; для полоскання або для змащування при опіках.

Оскільки танін з солями алкалоїдів і важкими металами утворює нерозчинні сполуки, його використовують як протиотруту при отруєннях цими речовинами (промивання шлунку 0,5%-вим водним розчином).

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. –Х.: PIPER, 2001. – 531 с.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид.Доповнення 1–Х.:PIPER, 2004. – 494 с.
3. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 2–Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. Доповнення 3–Харків: Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2009. – 280 с.
5. Фармацевтична хімія. Підручник для вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III- IV рівнів акредитації /За загальною редакцією П.О. Безуглого. – Вінниця, Нова книга, 2008. -560 с.
6. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
7. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement,2004/ Council of Europe, Strasbourg.