

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ГЛИКОЗИДЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

VIII семестр

Занятие 15

Волгоград, 2023

Дисциплина

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

VIII СЕМЕСТР
ЗАНЯТИЕ № 15

ГЛИКОЗИДЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Общая характеристика гликозидов. Направления исследований в области сердечных гликозидов.
2. Строение гликозидов: агликон, лактонная часть, сахарный фрагмент.
3. Реакции подлинности сердечных гликозидов.
4. Доброкачественность и количественная оценка сердечных гликозидов.

ГЛИКОЗИДЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

Гликозиды широко распространены в растительном мире. Они представляют собой вещества, в которых гликозильная часть молекулы (циклическая форма сахаров) связана через атом кислорода, серы или азота с радикалом органического соединения, не являющегося сахаром. Последний носит название агликона или генина.

По природе сахарной части молекулы гликозиды делят на две большие группы: *пиранозиды* (гликозиды с шестичленным циклом сахарного компонента) и *фуранозиды* (гликозиды с пятичленным циклом сахарного компонента). Агликон связан в молекуле гликозида с сахарным компонентом по типу эфирной связи через полуацетальный гидроксил. Процесс гидролиза большинства гликозидов происходит очень легко под действием ферментов, которые называют *гликозидазами*.

Гидролитическое расщепление большинства гликозидов происходит также под влиянием кислот, щелочей, при нагревании и др. Это имеет важное значение для выделения гликозидов из растений, получения лекарственных веществ, их анализа и применения в медицине.

Известны различные типы классификации гликозидов, например ботаническая, фармакологическая и др. С точки зрения химического строения гликозиды делят на три группы в зависимости от атома, связывающего сахар и агликон. Различают *O*-гликозиды, *S*-гликозиды (тиогликозиды) и *N*-гликозиды. Каждую из этих групп классифицируют по химической структуре агликона.

Стероидные гликозиды или сердечные гликозиды — это группа *O*-гликозидов, агликоны которых имеют стероидную структуру и отличаются выраженным действием на сердечную мышцу.

Современные представления о строении сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды — биологически активные вещества, содержащиеся в некоторых видах растений и обладающие способностью в весьма малых дозах оказывать специфическое действие на сердечную мышцу. Источниками получения сердечных гликозидов являются различные виды наперстянки (наперстянка крупноцветковая, наперстянка пурпуровая, наперстянка ржавая, наперстянка шерстистая), горицвет весенний, олеандр, ландыш майский, обвойник, различные виды желтушника, строфанта, морозника и другие растения. Применение сердечных гликозидов имеет многовековую историю. В «Папирусе Эберса» ещё в XVI веке до н. э. упоминается о лечении болезней сердца указанными растениями.

В растениях обычно содержатся первичные (генуинные) гликозиды. Это очень лабильные вещества, легко разлагающиеся (под влиянием энзимов, кислот, щелочей, при нагревании) с образованием вторичных гликозидов. Последние также легко могут гидролизиться на агликоны и сахарный компонент. В 1875 г из наперстянки пурпуровой был выделен вторичный гликозид — дигитоксин, а в 40-х годах 20 века из наперстянки шерстистой — дигоксин.

Первые исследования химической структуры сердечных гликозидов были выполнены Виндаусом в 1915 г. Затем в 30-х годах Джекобс и Чеше установили принадлежность этих веществ к стероидам. В нашей стране исследования в области химии сердечных гликозидов наиболее широко начали проводиться в 50-х годах. Работы в этой области ведутся в НПО ВИЛАР (П.М. Лошкарев, В.В. Феофилакт), ГНЦЛС (Украина) (Д.Г. Колесников, Н.П. Максютин, В.Т. Чернобай, Н.Ф. Комиссаренко и др.), в Институте фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе (Грузия), в Институте химии растительных веществ в Узбекистане (Н.К. Абубакиров и др.). Синтез сердечных гликозидов представляет ввиду большой сложности только теоретический интерес. В.Т. Чернобай (ГНЦЛС) осуществил частичный синтез некоторых карденолидов: конваллятоксина, конваллятоксола, К-строфантина-β.

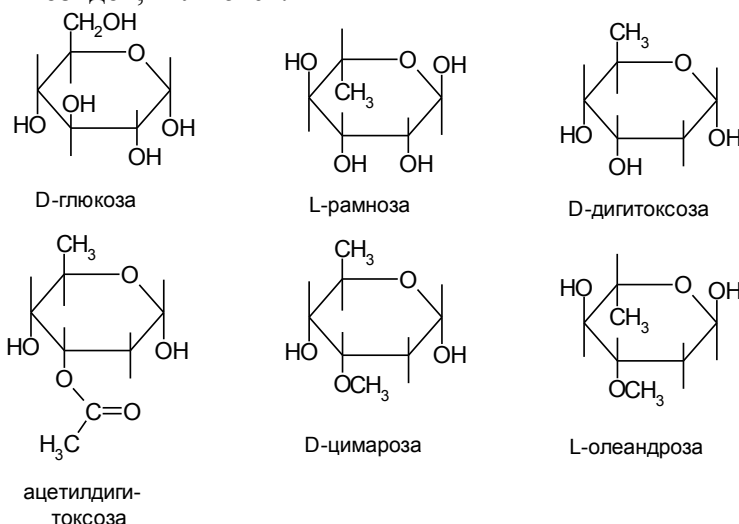
Из современных направлений исследований в области сердечных гликозидов и достигнутых результатов можно выделить следующие:

1. Продолжение интенсивного поиска новых природных гликозидов и источников их получения. За последние 20 лет число выделенных гликозидов удвоилось и составляет сейчас более 2500. Исследование конформации сердечных гликозидов (агликонов) позволило установить, что наибольшей биологической активностью обладают те из них, которые наименее стабильны в конформационном и термодинамическом отношении. На основе этих исследований был осуществлён синтез «заместителей» природного строфантина — ряда активных 19-норкарденолидов.
2. Химические и биохимические трансформации природных карденолидов и буфадиенолидов с целью улучшения их фармакотерапевтических свойств. Цель этих исследований — «исправление недостатков» природных гликозидов, создание аналогов, безопасных в применении, с широким терапевтическим индексом, хорошо всасывающихся, имеющих максимально благоприятный эффект. Так, созданные нитроэфиры сердечных гликозидов сочетают кардиотоническое, коронаролитическое и респираторное действие (И. Ф. Макаревич).
3. Повышение содержания сердечных гликозидов в культивируемых видах растений с помощью агротехнических приёмов и выведения новых видов. Эти исследования широко проводятся в Германии, Франции, Швейцарии. Так, создан новый вид наперстянки шерстистой, в котором содержание дигоксина и ланатозида С в 15-20 раз выше, чем в наперстянке, выращиваемой в России и на Украине. Промышленная переработка такого сырья упрощает и сокращает технологический цикл, значительно

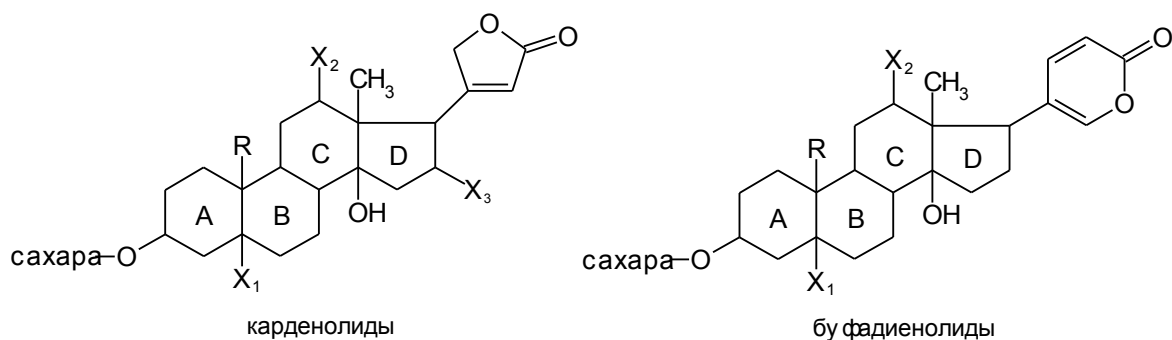
уменьшает себестоимость гликозидов и лекарственных препаратов, получаемых из них.

4. Разработка новых, более совершенных способов выделения из сырья гликозидов, применяемых в медицинской практике. Успехов в этой области достигли учёные ГНЦЛС, разработавшие оригинальные способы получения дигитоксина, дигоксина, гитоксина, строфантидина, ланатозида С, эризимины, аденозида, кордигита. Из ландыша майского получен кардиотонический препарат коргликон.

По химической структуре сердечные (как и другие) гликозиды представляют собой эфиры, в молекулах которых гликозидной связью связаны между собой агликон и остатки моно-, ди-, три- или тетрасахарида. У некоторых первичных гликозидов к сахарному компоненту присоединен остаток уксусной кислоты. Сахара, входящие в состав сердечных гликозидов, за исключением глюкозы и рамнозы, специфичны для данной группы веществ и представляют собой 6-дезоксигексозы или их 3-*O*-метилвые эфиры. Из сердечных гликозидов выделено более 50 углеводов. Важнейшими моносахаридами, входящими в состав сердечных гликозидов, являются:



Агликоны (генины) сердечных гликозидов имеют стероидную структуру, т. е. являются производными циклопентанпергидрофенантрена. Они представляют собой ненасыщенные стероидные лактоны. По химическому строению агликоны можно разделить на две группы, отличающиеся структурой присоединенного в положении 17 лактонного цикла, который обычно занимает β -конфигурацию. Пятичленный лактонный цикл входит в структуру агликонов *карденолидов*, а шестичленный — *буфадиенолидов*. В отличие от большинства других стероидов кольца С и D в карденолидах и буфадиенолидах имеют *цис*-сочленение, а кольца А и В могут иметь как *цис*- так и *транс*-сочленение. Кольца В и С всегда имеют *транс*-сочленение. Общие формулы этих групп гликозидов:



Радикал R — CH₃ или —COH; а X₁, X₂, X₃ —H или OH.

В стероидной части молекулы могут также быть кето-, ацильные, эпоксигруппы, изолированные С=С связи.

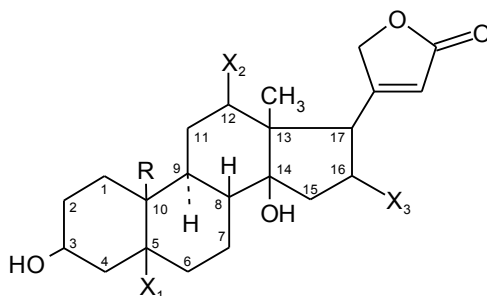
Карденолиды содержатся в различных видах наперстянки, строфанта, ландыша, желтушника, олеандра, горицвета весеннего и др. Буфадиенолиды входят в состав морозника, морского лука, а также найдены у животных (жабы).

Между химической структурой и фармакологическим действием сердечных гликозидов существует определенная взаимосвязь. Носителем биологической активности является агликон. Сахарный компонент, присоединенный в положении 3 к агликону, влияет на скорость всасывания, а следовательно, на продолжительность действия. Чем больше остатков моносахаридов в молекуле гликозида, тем активнее он действует.

Специфическое действие гликозида на сердце (замедление частоты и усиление сердечных сокращений) обусловлено наличием в молекуле агликона пяти- или шестичленного лактонного цикла, присоединенного в положении 17, и гидроксила в положении 14. На кардиотоническое действие большое влияние оказывает заместитель в положении 10. Большая часть агликонов в этом положении имеет метильную или альдегидную группу. Окисление альдегидной группы до карбоксильной значительно ослабляет действие на сердечную мышцу. Замена стероидного цикла агликонов производными бензола, нафталина, так же как замена лактонного цикла другими радикалами и даже изменение характера связи между стероидным ядром и лактоном, приводит к потере фармакологической активности.

Химическая структура и способы получения сердечных гликозидов

Большинство сердечных гликозидов по химическому строению представляют собой карденолиды. Их агликоны имеют общую формулу



и отличаются друг от друга радикалами R, X₁, X₂, X₃ (табл. 48.1).

Радикалы агликонов сердечных гликозидов

табл 1

Агликоны	Радикалы			
	R	X ₃	X ₂	X ₁
Дигитоксигенин	—CH ₃	—	—	—
Гитоксигенин	—CH ₃	—OH	—	—
Дигоксигенин	—CH ₃	—	—OH	—
Строфантидин		—	—	—OH

Молекула сердечного гликозида включает один, два или три остатка указанных выше сахаров, соединенных в положении 3 с агликоном α - или β -гликозидной связью.

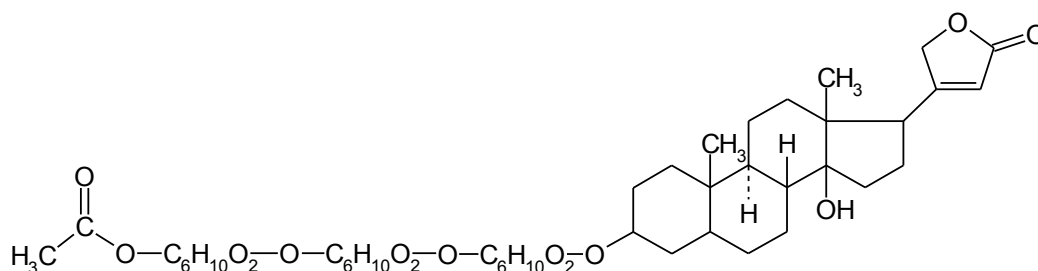
Несколько более сложной является химическая структура гликозидов наперстянки. В наперстянке пурпуровой и шерстистой содержатся первичные гликозиды (табл. 2). При гидролитическом расщеплении, а также при хранении и высушивании сырья под действием энзимов первичные гликозиды разрушаются с образованием вторичных гликозидов и других продуктов гидролиза.

Химический состав первичных гликозидов наперстянок

табл 2

Вид наперстянки	Первичные гликозиды	Продукты гидролиза	Вторичные гликозиды
Наперстянка пурпуровая	Пурпуреагликозид А	Глюкоза	Дигитоксин
Наперстянка шерстистая	Пурпуреагликозид В	Глюкоза	Гитоксин
	Дигиланид А	$\text{CH}_3\text{COOH} + \text{Глюкоза}$	Дигитоксин
	Дигиланид В	$\text{CH}_3\text{COOH} + \text{Глюкоза}$	Гитоксин
	Дигиланид С	$\text{CH}_3\text{COOH} + \text{Глюкоза}$	Дигоксин

Первичные гликозиды наперстянки шерстистой (дигиланиды А, В, С) под действием ферментов могут вначале терять только по одной молекуле глюкозы, образуя соответственно: ацетилдигитоксин, ацетилгитоксин и ацетилдигоксин. Химическая структура *ацетилдигитоксина* включает агликон *дигитоксигенин* и сахарный компонент, состоящий из одной молекулы *ацетилдигитоксозы* и двух молекул *дигитоксозы*:



Ацетилгитоксин и ацетилдигоксин имеют аналогичную сахарную часть, но отличаются агликонами (соответственно гитоксигенин и дигоксигенин).

Вторичные гликозиды обоих видов наперстянок после потери указанных продуктов гидролиза (табл. 2) состоят из агликонов и сахарной части, причем последняя у всех трех вторичных гликозидов одинакова (табл. 3).

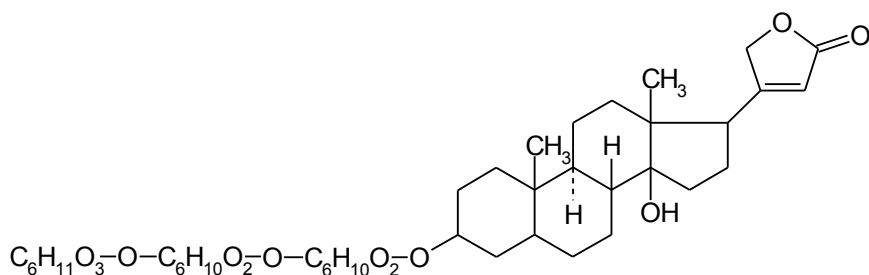
Химический состав вторичных гликозидов наперстянок

табл 3

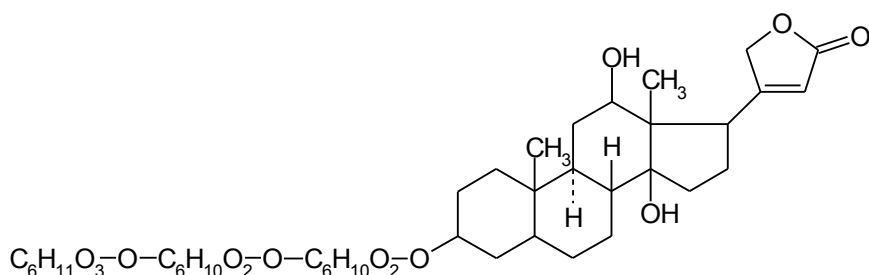
Вторичный гликозид	Агликон	Сахарная часть
Дигитоксин	Дигитоксигенин	Три молекулы дигитоксозы
Гитоксин	Гитоксигенин	Три молекулы дигитоксозы
Дигоксин	Дигоксигенин	Три молекулы дигитоксозы

На основе данных табл. 2 и 3, а также сведений о химическом составе агликонов можно написать формулы первичных и вторичных гликозидов наперстянок.

Формула дигитоксина:



Формула дигоксина:



Вторичные гликозиды наперстянки пурпуровой и наперстянки шерстистой — дигитоксин и дигоксин применяют в виде индивидуальных лекарственных веществ.

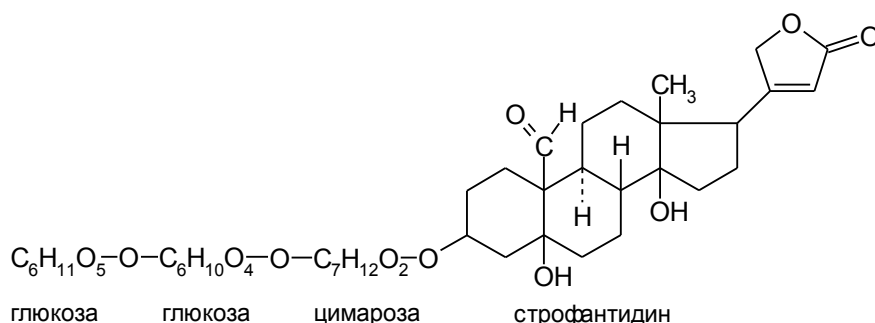
Строфантин К содержит в основном два гликозида, состав которых приведен в табл. 4.

Химический состав гликозидов строфантина К

табл 1

Гликозид	Агликон	Сахарная часть
К-строфантин-β	Строфантидин	Глюкоза, цимароза
К-строфантозид	Строфантидин	Две молекулы глюкозы, цимароза

К-строфантин-β можно рассматривать как вторичный гликозид К-строфантозида. Последний, теряя молекулу глюкозы, превращается в К-строфантин-β. Формула К-строфантозида:



Применяемый при приготовлении раствора строфантина для инъекций строфантин К представляет собой смесь сердечных гликозидов (ФС). Коргликон в соответствии с требованиями ФС также представляет собой сумму не менее пяти гликозидов, получаемую из листьев ландыша майского и применяемую для приготовления раствора коргликона для инъекций. Основным гликозидом, содержащимся в листьях ландыша майского, является *конваллятоксин*. Он включает конваллятоксигенин (идентичный строфантидину) и сахарный компонент *L-рамнозу*.

Синтез некоторых сердечных гликозидов хотя и осуществлён, но из-за многостадийности и низкого выхода практического применения не получил. Поэтому единственным, имеющим более чем столетнюю историю, промышленным источником получения сердечных гликозидов является растительное сырьё. Процесс выделения очень сложен, так как в растении содержатся ферменты, способные необратимо изменить химическую структуру гликозидов. Такие изменения могут также произойти под влиянием света, температуры и т. д. Методы получения отличаются большим разнообразием.

В растении обычно содержится несколько сердечных гликозидов и целый ряд сопутствующих веществ. Общая схема получения сердечных гликозидов заключается в предварительном обезжиривании растительного сырья с помощью эфира или лигроина. Для экстракции гликозидов из растений используют в зависимости от их растворимости ацетон, спирты, этилацетат, часто с добавлением в них воды. Затем сырьё настаивают с 70%-ным этиловым спиртом для удаления хлорофилла. Спирт отгоняют под вакуумом и из остатка извлекают первичные гликозиды тёплой водой, вторично настаивая несколько дней. Из полученной смеси неочищенных гликозидов удаляют смолы (эфиром) и сапонины (раствором ацетата свинца). Для этой цели используют также адсорбцию примесей на оксиде алюминия. Гликозиды осаждают, насыщая смесь водным раствором сульфата аммония. Разделение смеси гликозидов основано на различии их растворимости в органических растворителях. Для разделения используют хроматографические методы или противоточное распределение веществ в специально подобранных системах растворителей.

Свойства и стандартизация сердечных гликозидов

Дигитоксин, дигоксин и строфантин К представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества, коргликон — порошок от светло-жёлтого до буровато-жёлтого цвета (табл. 5). Они мало растворимы или практически нерастворимы в воде.

Свойства лекарственных препаратов сердечных гликозидов

табл 5

Источник получения	Лекарственный препарат	Описание и растворимость
Листья ландыша майского (<i>Convallaria majalis</i> L.) и его разновидности семейства ландышевых (<i>Convallariaceae</i>)	Corglycon — коргликон (смесь гликозидов)	Порошок от светло-жёлтого до буровато-жёлтого цвета. Трудно растворим в воде, легко — в этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе
Наперстянка пурпурная (<i>Digitalis purpurea</i> L.) и наперстянка шерстистая (<i>Digitalis lanata</i> Ehrh.)	Digitoxin — дигитоксин	Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле, трудно — в хлороформе. Удельное вращение от +16 до +19 ° (1%-ный раствор в хлороформе)
Наперстянка шерстистая (<i>Digitalis lanata</i> Ehrh.), сем. норичниковых (<i>Scrophulariaceae</i>)	Digoxin — дигоксин	Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, очень мало — в этаноле и хлороформе, растворим в метаноле
Семена строфанта комбе (<i>Strophanthus kombe</i> Oliver), сем. кутровых (<i>Aporocynaceae</i>)	Strophanthin K — строфантин К (смесь гликозидов)	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Трудно растворим в воде и этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе

1. Инструментальные методы

Объективную оценку подлинности сложных по химической структуре индивидуальных сердечных гликозидов позволяет сделать ИК-спектр, снятый после прессования в таблетках с бромидом калия в области 4000-400 см⁻¹. Этот метод

рекомендован ФС для дигоксина. Спектр должен быть идентичен спектру стандартного образца дигоксина, снятому в тех же условиях.

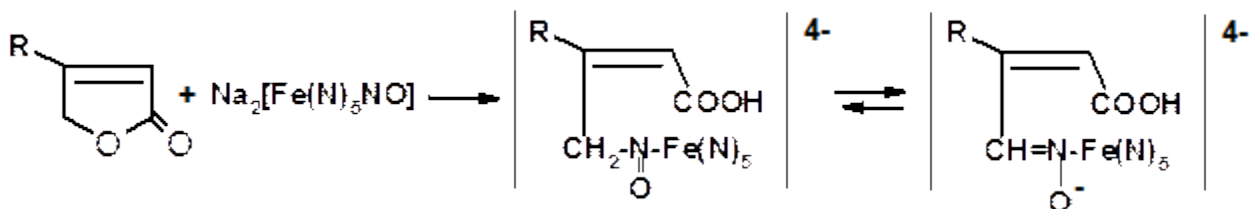
2. Обнаружение стероидного цикла

Для установления подлинности сердечных гликозидов могут быть использованы общие химические реакции. Первая группа цветных реакций позволяет обнаружить наличие стероидного цикла в молекуле,

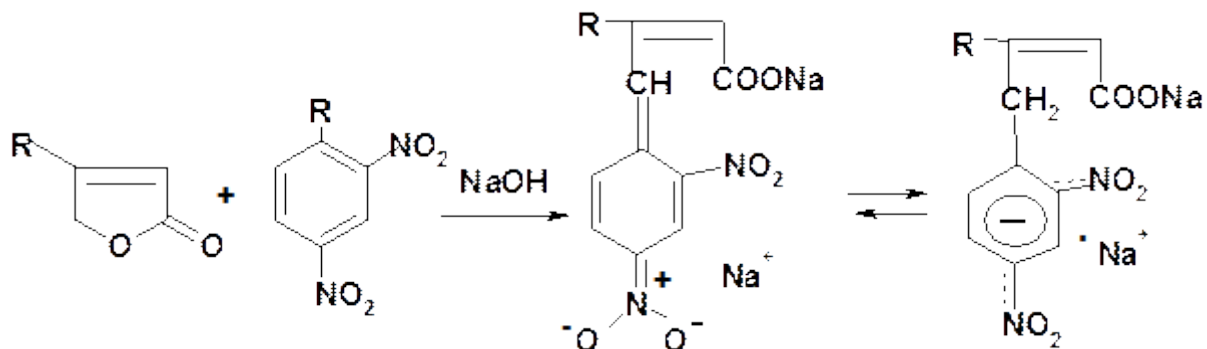
- например *реакция Либермана — Бурхардта*. Она основана на способности стероидов к дегидратации под действием уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты. В результате реакции слой уксусного ангидрида окрашивается в зеленый цвет. ФС рекомендует эту реакцию для установления подлинности коргликона и строфантина К.
- Стероидный цикл в карденолидах обнаруживают флуориметрическим методом, используя в качестве реактива смесь фосфорной и серной кислот с хлоридом железа (III), раствор перхлората железа в серной кислоте и др. Реакции приемлемы тогда, когда анализируемый гликозид в результате дегидрирования образует окрашенные моно- или диангидридопроизводные.
- ФС рекомендует для обнаружения сердечных гликозидов в строфантине К реакцию с концентрированной серной кислотой (зеленое окрашивание).

3. Обнаружение пятичленного лактонного цикла

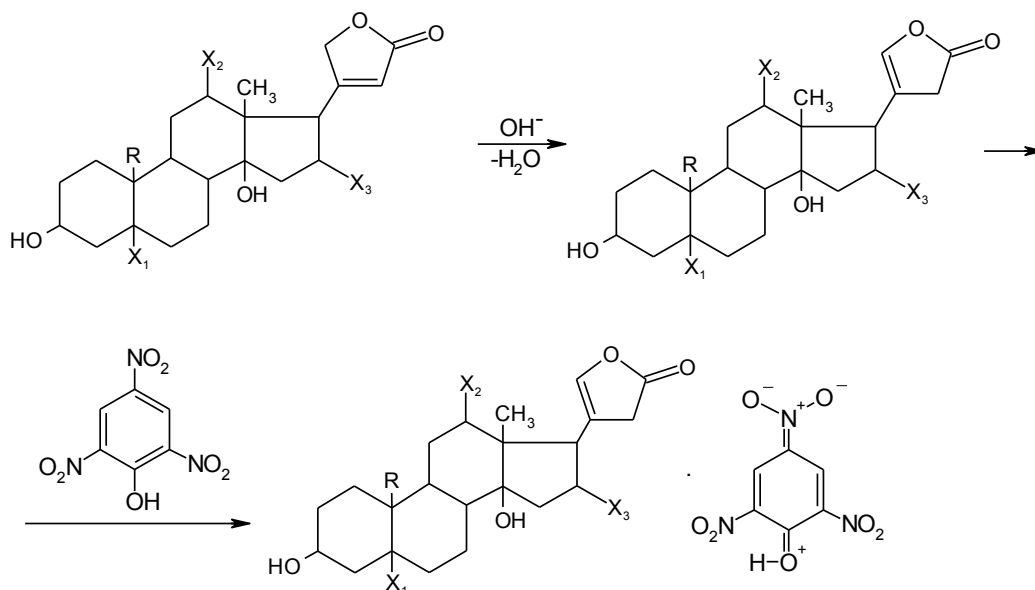
- Вторая группа цветных реакций основана на обнаружении пятичленного лактонного цикла с двойной связью в α,β -положении в молекуле карденолидов. К их числу относится *реакция Легалля*, суть которой заключается в образовании окрашенного в красный цвет продукта при взаимодействии сердечного гликозида с раствором нитропруссид натрия в щелочной среде. Эту реакцию ФС рекомендуют для испытания подлинности всех указанных лекарственных препаратов сердечных гликозидов.



- Пятичленный лактонный цикл можно также обнаружить по образованию окрашенных в красно-фиолетовый цвет продуктов взаимодействия с нитропроизводными ароматического ряда в щелочной среде, например, с *м-динитробензолом (реакция Раймонда)*. Эту реакцию ФС рекомендует для обнаружения агликона в молекуле дигитоксина.



- Разновидностью данной группы реакций является образование окрашенных в оранжево-красный цвет продуктов взаимодействия сердечных гликозидов со щелочным раствором пикриновой кислоты (реакция Балье):



4. Обнаружение сахарного компонента

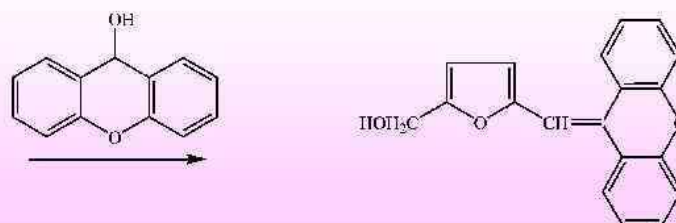
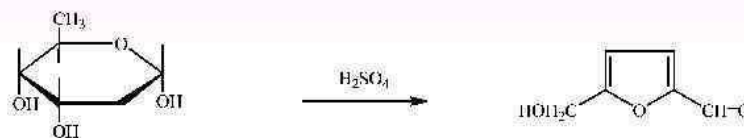
Третья группа реакций основана на обнаружении сахарного компонента в сердечных гликозидах.

- Для этой цели могут быть использованы свойственные сахарам реакции, основанные на их восстановительных свойствах (реакция с реактивом Фелинга, реакция «серебряного зеркала» и др.).
- Но наиболее широко применяют специфичную на 2-дезоксисахара (содержащиеся в молекулах большинства сердечных гликозидов) реакцию Келлера – Килиани. Из различных способов ФС рекомендует методику, заключающуюся в предварительном растворении 1–2 мг гликозида в ледяной уксусной кислоте, содержащей 0,05%-ного хлорида железа (III). Раствор осторожно вливают в пробирку с концентрированной серной кислотой и наблюдают окраску верхнего слоя, подтверждающую наличие в молекуле сахара — дигитоксозы (сине-зеленый цвет) и наличие агликона — дигитоксигенина по окраске на границе двух слоев (лилово-красной или бурой). Этим способом устанавливают подлинность дигитоксина.

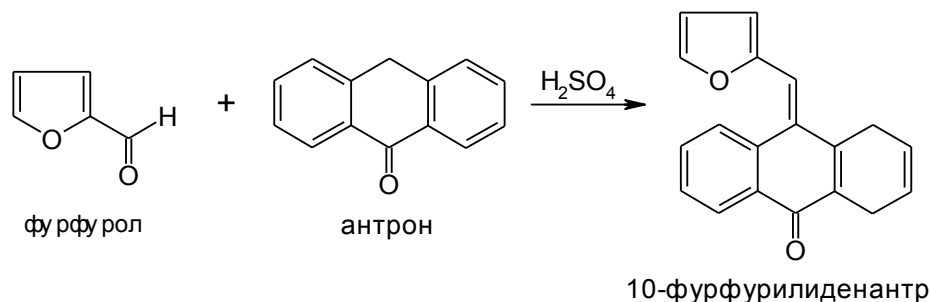
3. Реакции на 2-дезоксисахара

а) Р. Келлера-Килиани – с конц. CH_3COOH , содержащей следы сульфата железа и конц. H_2SO_4 (васильково-синее)

б) Р. Пезеца – с ксантгидролом (красное)



- Дезоксисахара можно обнаружить с помощью ксантгидрола (реакция Пезеца). При нагревании ксантгидрола (дибензо- γ -пиранола) с испытуемым гликозидом в присутствии ледяной уксусной кислоты и последующем прибавлении нескольких капель серной или фосфорной кислоты появляется красное окрашивание.
- Аналогичную цветную реакцию дает антрон. Методика основана на образовании фурфурола или его производных из сахарных компонентов под действием концентрированной серной кислоты. Фурфурол с антроном затем дает продукт конденсации, окрашенный в зеленый или сине-зеленый цвет:



- Подлинность сердечных гликозидов можно подтвердить по удельному вращению (табл.5). Методом ТСХ устанавливают подлинность коргликона. На пластинке с закреплённым слоем силикагеля в смеси бензол-бутанол (1:1) разделяют компоненты, входящие в состав лекарственного препарата. После проявления m -динитробензолом должно быть не менее 5 пятен синего цвета, соответствующих конваллозиду, конваллятоксину, локундьезиду, конваллятоксолу и дезглюкохейротоксину.
- Для идентификации сердечных гликозидов и их агликонов перспективен способ, основанный на построении хроматографических диаграмм, которые выражают зависимость величин R_f от системы растворителей (В.П. Георгиевский с сотр.).

Доброкачественность

При испытании на чистоту лекарственных препаратов сердечных гликозидов определяют потерю в массе при высушивании, сульфатную золу и тяжёлые металлы, прозрачность и цветность растворов, но особое внимание следует обращать на наличие примеси посторонних гликозидов.

В соответствии с требованиями ФС в дигитоксине, гитоксине и строфантине К примеси других гликозидов устанавливают методом ТСХ на пластинках с закрепленным слоем силикагеля или с обращённой фазой. Хроматографируют восходящим методом в системе растворителей различного состава. Проявляют хлорамином Б или м-динитробензолом. О наличии примесей судят по совокупности величины и интенсивности окраски (флуоресценции) пятен в УФ-свете или значении их R_f . В дигитоксине устанавливают спектрофотометрическим методом по оптической плотности при длине волны 352 нм примеси гитоксина (не более 5%) и сапонинов (по реакции осаждения холестерином). В коргликоне по ФС устанавливают отсутствие примеси дубильных веществ (по отрицательной цветной реакции с ионом железа (III)) и сапонинов (по отсутствию стойкой пены после взбалтывания).

Применение спектрофотометрии для идентификации и количественного определения сердечных гликозидов оказалось возможным благодаря избирательному поглощению в УФ-области спектра (215–220 нм), обусловленному наличием в агликонах α , β -ненасыщенного лактонного цикла. Например, количественно определить дигитоксин можно при длине волны 215 и 219 нм.

Кроме того, сердечные гликозиды определяют в щелочной среде, фотометрируя окрашенные продукты их взаимодействия с нитропроизводными ароматического ряда. Значения молярных показателей поглощения образующихся окрашенных комплексов (чувствительность реакций) находятся в зависимости от химической структуры нитропроизводных: с 2,4-динитродифенилсульфоном 24600–24800, с пикриновой кислотой 14000–18800, с 3,5-динитробензойной кислотой 6000–9700. Наиболее широко применяют в качестве реактива пикриновую кислоту или пикрат натрия (*реакция Балье*) для определения дигитоксина, дигоксина, строфантина Г и др. Так, в соответствии с требованиями ФС для количественного определения коргликона, дигитоксина и строфантина К используют спектрофотометрию в видимой области спектра (495 ± 1 нм). Измеряют оптическую плотность раствора образовавшегося пикрата относительно спиртового раствора пикриновой кислоты. Параллельно в тех же условиях получают и измеряют оптическую плотность пикрата стандартного образца. По нему рассчитывают содержание дигитоксина (95-105%). Содержание суммы сердечных гликозидов в строфантине К и коргликоне вычисляют по калибровочному графику. Строфантин К должен содержать не менее 80% гликозидов (в пересчёте на цимарин), а коргликон — 30-50% (в пересчёте на конваллятоксин).

Количественное определение

1. ВЭЖХ

Качественную и количественную оценку сердечных гликозидов выполняют также с помощью метода ВЭЖХ, отличающегося высокой чувствительностью и позволяющего определить не только основные, но и сопутствующие гликозиды, например в 0,05%-ном растворе строфантина К для инъекций. Этот метод дает результаты, сопоставимые с биологическим контролем. ФС на дигоксин рекомендует метод ВЭЖХ для установления подлинности по идентичности времени удерживания основного пика на хроматограммах растворов испытуемого и стандартного образцов. Количественное содержание дигоксина определяют с помощью жидкостного хроматографа со спектрофотометрическим детектором, при длине волны 220 нм. Содержание дигоксина вычисляют по измеренным площадям пиков испытуемого и стандартного образцов.

2. Биологический метод

Биологическим методом активность устанавливают сравнением с препаратами-стандартами и выражают в ЛЕД (лягушачьих), КЕД (кошачьих) или ГЕД (голубиных) единицах действия. При биологическом методе контроля устанавливают наименьшие дозы стандартного и испытуемого лекарственного препарата, которые вызывают систолическую остановку сердца подопытных животных. Затем рассчитывают содержание единиц действия (ЕД) в 1,0 г исследуемого препарата, в одной таблетке или в 1 мл раствора (ГФ XI, вып. 2, с. 163). Этот метод ФС рекомендуют для оценки лекарственных препаратов, 1,0 г которых должен содержать строфантина К (43000-58000 ЛЕД или 5800-7100 КЕД, или 3827-4773 ГЕД), дигитоксина (8000-12000 ЛЕД или 1900-2400 ГЕД), коргликона (19000-27000 ЛЕД или 3030-3700 КЕД). Недостаток биологического контроля — трудоемкость, длительность и малая точность. Нередко его сочетают с применением физико-химических методов.

3. Полярографический метод

Ряд сердечных гликозидов и их лекарственных форм могут быть определены полярографическим методом. Достоинство этого метода заключается в том, что определение выполняется за счет восстановления двойной связи, сопряженной с карбонильной группой лактонного цикла. Эта система, как известно, является одним из факторов, обуславливающих биологическую активность сердечных гликозидов. Еще более широкие возможности достигаются при применении полярографии в сочетании с предварительным хроматографическим разделением.

Хранение и применение

Лекарственные препараты сердечных гликозидов хранят по списку А, в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги (коргликон — при температуре не выше +5 °С). Такие условия позволяют не допускать их гидролитического расщепления.

Большое влияние на стабильность гликозидов, особенно в растительном сырье, оказывают ферменты. Поэтому при его хранении и получении лекарственных веществ ферменты необходимо инактивировать. Это достигается путём высушивания сырья при 40-60 °С или обработки его парами этанола, эфира, хлороформа. После этого стабильность гликозидов значительно повышается.

Сердечные гликозиды, как правило, являются нейтральными соединениями. Они чувствительны к воздействию как кислот, так и щелочей. Под влиянием кислот, даже таких слабых, как уксусная, происходит отщепление легко гидролизующихся 2-дезоксисахаров, являющихся составными компонентами сердечных гликозидов. В щелочной среде происходит необратимая изомеризация карденолидов или расщепление лактонного цикла с образованием фармакологически неактивных соединений. Под влиянием щелочи в лактонном цикле может происходить перемещение двойной связи из α - β положения в β - γ положение. Процесс гидролиза гликозидов сопровождается последовательным отщеплением моносахаридов, входящих в состав сахарного компонента. Установить стабильность сердечных гликозидов можно по отсутствию восстановительной способности, т.к. у них замещён полуацетальный гидроксил.

Сердечные гликозиды применяют в качестве кардиотонических средств при острой и хронической недостаточности кровообращения или сердечно-сосудистой недостаточности. Отличаются они по силе, продолжительности, скорости проявления действия, влиянию на центральную нервную систему.

Наиболее эффективны эти лекарственные препараты при внутривенном введении. Для этого их предварительно растворяют в 20–40%-ном растворе глюкозы или в изотоническом растворе до 0,025%-ной концентрации. Высшие разовые дозы индивидуальных сердечных гликозидов составляют 0,5 мг, суточные — 1,0 мг. Передозировка вызывает резкое нарушение сердечной деятельности. Это обусловило необходимость их включения в список А. Следует учитывать способность сердечных гликозидов постепенно накапливаться в организме (*степень кумуляции*).