

УДК 615.32: 547.9

**ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СОЗДАНИЯ
И СТАНДАРТИЗАЦИИ СИРОПА ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ****Хусаинова А.И., Куркина А.В., Куркин В.А.***ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Самара, e-mail: kurkina-av@yandex.ru, alia.hi.@mail.ru*

Проведены исследования и обоснована целесообразность создания и состав пижмы цветков сиропа, приведена технология его производства. В качестве субстанции сиропа использовалась настойка пижмы обыкновенной (1:5). В качестве основы применялся сироп фруктозы, сахарозы или сорбита в концентрации 60–64%. Разработана методика качественного анализа сиропа с применением тонкослойной хроматографии с использованием рабочего стандартного образца тилианина. Разработана также методика количественного определения суммы флавоноидов в сиропе пижмы в пересчете на цинарозид методом дифференциальной спектрофотометрии при аналитической длине волны 400 нм. В образцах сиропа пижмы на основе фруктозы, сахарозы, сорбита определено содержание суммы флавоноидов, равное $0,032 \pm 0,001$, $0,035 \pm 0,002$, $0,033 \pm 0,001$ %, соответственно. При этом ошибка единичного измерения с доверительной вероятностью 95% составила $\pm 3,75\%$, $\pm 3,14\%$, $\pm 3,33\%$ соответственно.

Ключевые слова: пижма обыкновенная, *Tanacetum vulgare* L., цветки, лекарственное растительное сырье, стандартизация, сироп, цинарозид, тилианин, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия

**THE RATIONALE FOR THE CREATION AND STANDARDIZATION
OF THE SYRUP OF THE FLOWERS OF TANSY****Khusainova A.I., Kurkina A.V., Kurkin V.A.***Samara State Medical University, Samara, e-mail: kurkina-av@yandex.ru, alia.hi.@mail.ru*

Investigations of elaboration and reasonability of the content of tansy flowers were carried out. The technology of production was described. The syrup the tansy tincture (1:5) was used as the substance. Fructose, sugar or sorbite in the concentration 60–64% were used as the basis of the syrup. The methodic of the qualitative analysis of the syrup by using thin layer chromatography and the standart of the tilianin was developed. Also the methodic of the quantitative analysis of the summary flavonoids in tansy flowers syrup in conversion to cynaroside with the method of differential spectrophotometry and analytic wavelength of 400 nm was described. The content of the summary flavonoids in the samples based of the fructose, sugar and sorbite syrups was determined which is $0,032 \pm 0,001$, $0,035 \pm 0,002$, $0,033 \pm 0,001$ % respectively. Failure of the single measurement with the a confidence curve of 95% is $\pm 3,75\%$, $\pm 3,14\%$, $\pm 3,33\%$ respectively.

Keywords: tansy, *Tanacetum vulgare* L., flowers, herbal materials, standardization, syrup, cynaroside, tilianin, thin layer chromatography, spectrophotometry

На сегодняшний день цветки пижмы обыкновенной и препараты на их основе («Танацехол», «Сибектан») [1] применяются в официальной медицине в качестве источника желчегонных и гепатопротекторных средств [10]. В то же время литературный обзор позволил выявить экспериментальные данные о диуретической, противовоспалительной и антиоксидантной активности препаратов пижмы обыкновенной на основе цветков и листьев растения [12, 13]. Скрининговые исследования ученых СамГМУ выявили для настоя пижмы обыкновенной диуретическую активность с калийсберегающим эффектом [2].

Как известно, многие диуретические средства назначаются длительными курсами для лечения хронических заболеваний, таких как гиперальдостеронизм (первичный и вторичный), патологии сердечно-сосудистой системы (в том числе гипертоническая болезнь и сердечная недостаточность), по-

дагра, сахарный диабет [3]. В то же время многие диуретики повышают выведение калия и могут приводить к гипокалиемии (фуросемид, торасемид, буфетамид, этакриновая кислота) [6], и именно по этой причине их применение в коррекции указанных заболеваний довольно ограничено.

В этой связи разработка лекарственных препаратов, в том числе состава и рациональной технологии получения сиропа пижмы обыкновенной, позволит расширить ассортимент отечественных лекарственных средств. Кроме того, сироп пижмы цветков является перспективным препаратом с точки зрения наличия калийсберегающего эффекта.

Имеются данные о разработке «Сиропа с экстрактом пижмы обыкновенной» [11]. Однако состав и способ получения указанного сиропа не лишены недостатков: технология получения жидкого экстракта громоздкая (включает стадию упаривания);

низкий выход целевых веществ – флавоноидов; нестабильность препарата (мутный раствор, дающий при хранении осадок) и наличие ароматизаторов и консервантов, которые могут вызывать аллергизацию.

Цель исследования – обоснование состава и рациональной технологии получения и стандартизации пижмы цветков сиропа.

Материалы и методы исследования

Исследовали образцы сиропа пижмы, полученные на основе 40% настойки пижмы обыкновенной. В качестве основы для получения сиропа использованы различные углеводы – сахароза, фруктоза и сорбит. Регистрацию спектров проводили с помощью спектрофотометра «Specord 40» (Analytik Jena). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» в системе растворителей: хлороформ-этанол-вода (26:16:3).

Результаты исследования и их обсуждение

Для получения сиропа с настойкой пижмы использовали классическую схему производства сиропов, содержащих спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья (ЛРС) («Сироп солодки», «Сироп алтея», «Пертуссин») [8]. Технологическая схема получения сиропа пижмы включала следующие стадии: получение настойки (экстрагирование лекарственного растительного сырья, очистка и стандартизация), приготовление вкусового сиропа (варка, фильтрование, стандартизация), смешивание промежуточных продуктов, стандартизация готового продукта.

В качестве лекарственной субстанции для получения сиропа использовали настойку пижмы обыкновенной, в качестве основы – сироп сахарозы, сорбита или фруктозы, в концентрации 60–64%. Оптимальным экстрагентом был выбран спирт этиловый 40%, настойку получали в соотношении «сырье-экстрагент» (1:5) методом модифицированной мацерации, разработанной сотрудниками СамГМУ под руководством профессора В.А. Куркина (Пат. РФ № 2134584) [7]. Сироп готовили в соотношении «субстанция-препарат» (1:10). Использование в качестве основы фруктозы и сорбита позволяет рекомендовать применение сиропа у диабетических больных при комплексной терапии сахарного диабета. Полученные сиропы стабильны, хорошо высвобождают действующие вещества, обладают приятными органолептическими свойствами, не требуют введения дополнительных стабилизаторов, консервантов и ароматизаторов.

Согласно современным требованиям, предъявляемым к анализу сырья и препаратов на основе ЛРС, предполагающих уни-

фикацию методов контроля качества сырья и фитопрепаратов [9], для определения качества сиропа адаптированы и метрологически аттестованы методы качественного и количественного анализа суммы флавоноидов в пижмы обыкновенной цветках [4, 5].

Следует подчеркнуть, что анализ лекарственной формы сиропа с точки зрения определения подлинности с использованием тонкослойной хроматографии крайне затруднителен в силу того, что сиропы имеют высокую вязкость растворов. Поэтому предварительно получали *извлечение флавоноидов путем обработки препарата равным объемом ацетона. Определение подлинности сиропа проводили методом ТСХ с использованием стандартного образца тилианина, в системе – хлороформ-этанол-вода в соотношении 26:16:3.*

Методика качественного анализа флавоноидов пижмы цветков сиропа

5,0 г сиропа (точная навеска) помещают в колбу со шлифом объемом 30 мл и экстрагируют 5 мл ацетона путем встряхивания вручную в течение 1–2 минут. Отстаивают двухфазную систему после экстракции до полного расслоения слоев (верхний слой – ацетон, нижний – сироп).

На линию старта пластинки «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» микропипеткой 0,02 мл ацетонового извлечения из сиропа и 0,05 мл рабочего стандартного образца тилианина в виде пятен диаметром 5 мм. Пластинку с нанесенной пробой помещают в вертикальную камеру, которую предварительно насыщают не менее 24 ч смесью растворителей: хлороформ-этанол-вода в соотношении 26:16:3, и хроматографируют восходящим способом.

Когда фронт растворителей проходит около 8 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин. Хроматограмму опрыскивают раствором диазобензолсульфоокислоты и нагревают на плитке в течение 3 мин при 100–105°C. На хроматограмме обнаруживается ряд пятен с R_f от 0,10 до 0,80; при этом доминирующим является пятно на уровне пятна стандарта тилианина с величиной R_f около 0,7 (рис. 1).

Примечание 1. Подготовка пластинок. Хроматографические пластинки перед использованием активируют в сушильном шкафу при 110°C в течение 1 ч.

Примечание 2. Приготовление раствора диазобензолсульфоокислоты. 0,01 г диазобензолсульфоокислоты (Государственная Фармакопея СССР X издания, стр. 876) растворяют в 10 мл 10% раствора натрия карбоната. Раствор используют свежеприготовленным.

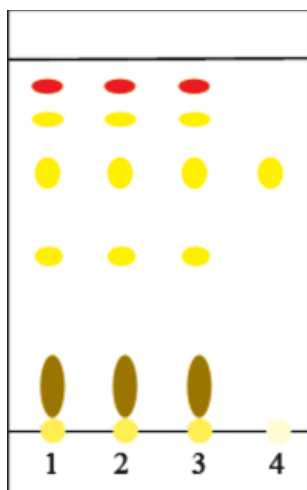


Рис. 1. Схема хроматограммы:
1 – извлечение из цветков пижмы;
2 – настойка пижмы;
3 – ацетоновое извлечение из сиропа;
4 – рабочий стандартный образец тилианин

Изучение спектральных характеристик сиропов пижмы 40 % настойки пижмы и водно-спиртового извлечения из цветков пижмы обыкновенной (рис. 2) позволило выявить корреляцию между обсуждаемыми спектрами и определить соответствие методики количественного определения принципу унификации в ряду: сырье – субстанция – лекарственная форма. Поэтому в качестве метода количественного определения нами рассмотрен метод дифференциальной спектрофотометрии с определением суммы флавоноидов в сиропе пижмы в пересчете на цинарозид при длине волны 400 нм.

Методика количественного определения суммы флавоноидов в пижмы цветков сиропе. Около 1 г сиропа (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2 мл 3 % спиртового раствора алюминия хлорида и доводят объем раствора до метки 70 % спиртом этиловым (испытуемый раствор А). В качестве раствора сравнения используют раствор, приготовленный при тех же условиях, но без добавления алюминия хлорида (раствор сравнения А). Измерение оптической плот-

ности проводят на спектрофотометре при длине волны 400 нм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ГСО цинарозида при длине волны 400 нм, приготовленного по аналогии с испытуемым раствором (см. примечание).

Примечание. Приготовление раствора цинарозида-стандартного образца. Около 0,02 г (точная навеска) цинарозида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 15–20 мл 70 % спирта этилового при нагревании на водяной бане. После охлаждения содержимого колбы до комнатной температуры доводят объем раствора 70 % спиртом этиловым до метки (раствор А). 1 мл раствора А цинарозида помещают в мерную колбу на 25 мл, прибавляют 1 мл 3 % спиртового раствора алюминия хлорида и доводят объем раствора 95 % спиртом этиловым до метки (испытуемый раствор Б). В качестве раствора сравнения используют раствор, который готовят следующим образом: 1 мл раствора А цинарозида помещают в мерную колбу на 25 мл и доводят объем раствора до метки 95 % спиртом этиловым (раствор сравнения Б).

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot 50 \cdot 25},$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность раствора ГСО цинарозида; m – масса сиропа, г; m_0 – масса ГСО цинарозида, г.

Результаты статистической обработки проведенных опытов показывает, что ошибка единичного определения суммы флавоноидов в сиропе пижмы на основе фруктозы, сахарозы, сорбита с доверительной вероятностью 95 % составляет $\pm 3,75\%$, $\pm 3,14\%$, $\pm 3,33\%$ соответственно (таблица).

С применением разработанных методик проанализирован ряд образцов сиропа пижмы на основе фруктозе, сахарозе, сорбите и определено, что содержание флавоноидов в образцах составляет $0,032 \pm 0,001$, $0,035 \pm 0,002$, $0,033 \pm 0,001\%$, соответственно.

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в «Пижме цветков сиропе» на основе фруктозы, сахарозы, сорбита

Наименование основы	f	\bar{X}	S	$P, \%$	$t(P, f)$	DX	$E, \%$
Фруктоза	10	0,032	0,0017	95	2,23	0,0012	$\pm 3,75$
Сахароза	10	0,035	0,0016	95	2,23	0,0011	$\pm 3,14$
Сорбит	10	0,033	0,0016	95	2,23	0,0011	$\pm 3,33$

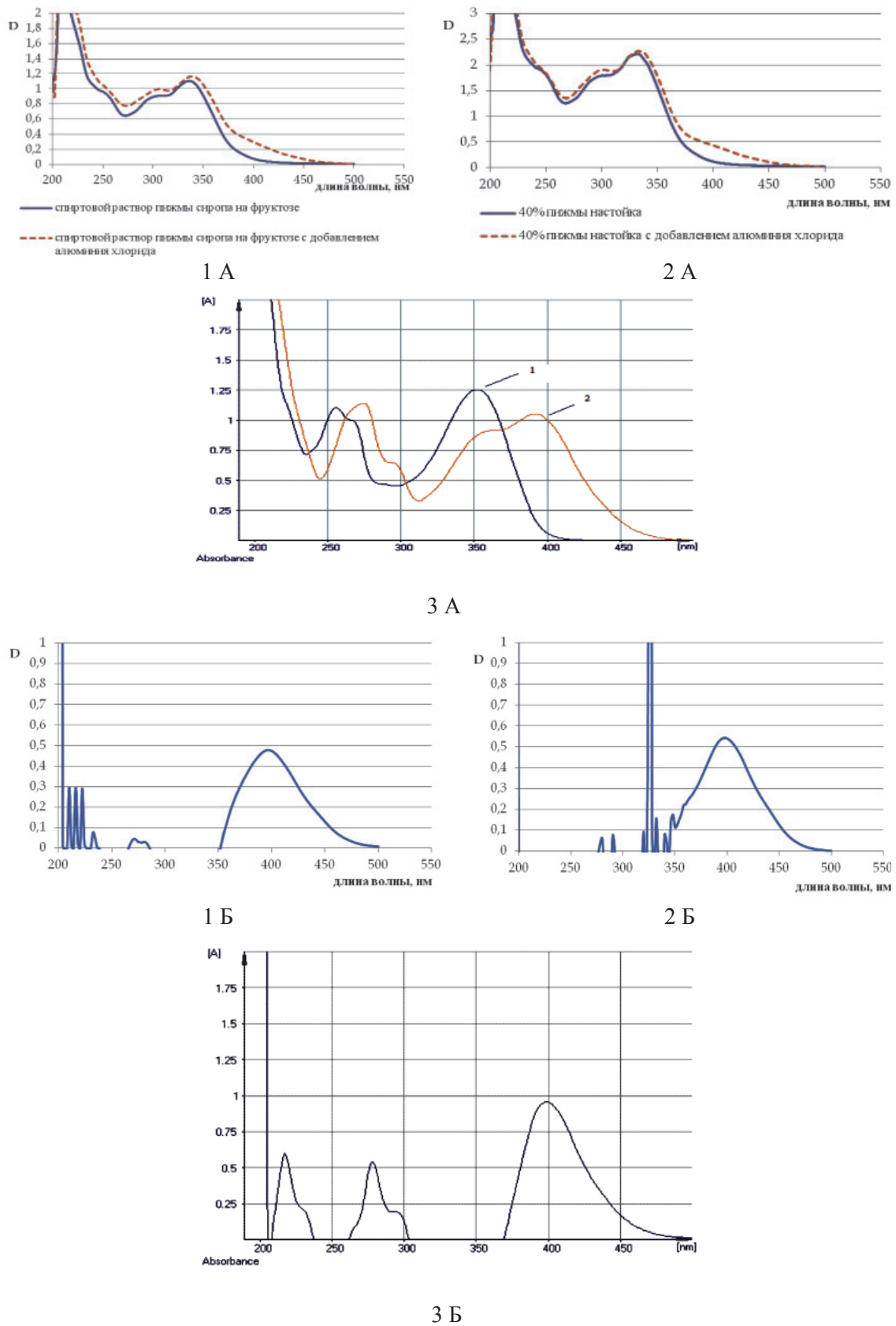


Рис. 2. УФ-спектры поглощения:
 А – с добавлением алюминия хлорида; Б – дифференциальный спектр.
 Обозначения: 1 – пижмы сироп на фруктозе;
 2 – 40% настойка пижмы; 3 – спиртовой раствор ГСО цинарозида.

Таким образом, в результате исследования обоснованы состав и целесообразность создания сиропа цветков пижмы, приведена технология его производства. Разработана методика качественного анализа сиропа с применением ТСХ и методика количественного определения суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием ГСО цинарозида.

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – 2014. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. – Загл. с экрана.
2. Зайцева Е.Н., Куркина А.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В. Сравнительное изучение диуретической активности водных извлечений лекарственных растений, содержащих флавоноиды // Фармация. – 2013. – № 7. – С. 33–35.
3. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник для вузов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАРД-Медиа, 2006. – 944 с.
4. Куркина А.В., Хусайнова А.И. Методика определения суммы флавоноидов в цветках пижмы // Фармация. – 2010. – Т. 58, № 3. – С. 21–24.
5. Куркина А.В., Хусайнова А.И. Совершенствование стандартизации цветков пижмы обыкновенной // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы XI Международной конференции. – 2013. – С. 55–57.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е, изд. перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2012. – 1216 с.
7. Патент 2134584 Российская Федерация, МКИ7 А61К35/78. Способ получения иммуномодулирующего препарата «Настойка эхинацеи пурпурной» / Куркин В.А. и др.; заявитель и патентообладатель СамГМУ. – Бюл. № 23 от 20.08.99.
8. Промышленная технология лекарств: учебник для вузов: в 2-х т., Т. 2 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова. – Х.: МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002. – 716 с.
9. Самылина И.А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: материалы 1-го Международ. науч. конгр.: тез. докл. – М.: Ин-т традицион. методов лечения МЗ РФ и др., 1994. – С. 203.
10. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов) / В.А. Куркин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. – 1239 с.
11. Якусевич Р.В. Разработка состава, технологии и норм качества скорректированной лекарственной формы – сиропа на основе пижмы обыкновенной (Tanacetum vulgare L.): автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. – Пенза, 2013. – 23 с.
12. Lahlou S., Tahraoui A., Israili Z., Lyoussi B. Diuretic activity of the aqueous extracts of Carum carvi and Tanacetum vulgare in normal rats // J. of Ethnopharmacology. – 2007. – Vol. 110, Iss. 3. – P. 458–463.
13. Mordujovich-Buschiazio P., Balsa E.M., Buschiazio H.O., Mandrile E., Rosella M., Schinella G., Fioravanti D. Anti-inflammatory activity of Tanacetum vulgare // J. Fitoterapia. – 1996. – Vol. 67, Iss. 4. – P. 319–322.

References

1. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv [Elektronnyj resurs]. Elektron. dan. 2014. Rezhim dostupa: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Zagl. s ekrana.
2. Zajtseva E.N., Kurkina A.V., Kurkin V.A., Pravdivceva O.E., Dubishchev A.V. Sravnitel'noe izuchenie diureticheskoj aktivnosti vodnykh izvlechenij lekarstvennykh rastenij, sodержashchikh flavonoidy // Farmatsiya. 2013. no. 7. pp. 33–35.
3. Klinicheskaya farmakologiya: Uchebnik dlya VUZov / V.G. Kukes. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GE'OTARD-Media, 2006. 944 p.
4. Kurkina A.V., Khusainova A.I. Metodika opredeleniya summy flavonoidov v tsvetkakh pizhmy // Farmatsiya. 2010. T. 58, no. 3. pp. 21–24.
5. Kurkina A.V., Khusainova A.I. Sovershenstvovanie standartizatsii tsvetkov pizhmy obyknovnoy // Materialy XI mezhdunarodnoj konferencii «Mediko-social'naya ekologiya lichnosti: sostoyanie i perspektivy». 2013. pp. 55–57.
6. Mashkovskij M.D. Lekarstvennye sredstva / M.D. Mashkovskij. Izd. 16-e, pererab., ispr. i dop. M.: Novaya Volna, 2012. 1216 p.
7. Patent 2134584 Rossijskaya Federatsiya, MKI7 A61K35/78. Sposob polucheniya immunomoduliruyushhego preparata «Nastojka ekhinacei purpurnoj» / Kurkin V.A. [i dr.]; zayavitel' i patentoobladatel' SamGMU. Byul. no. 23 ot 20.08.99.
8. Promyshlennaya texnologiya lekarstv: Uchebnik dlya vuzov: v 2-x t., Tom 2 / V.I. Chueshov, M.Yu. Chernov, L.M. Khokhlova. X.: MTK-Kniga; Izdatel'stvo NFAU, 2002. 716 p.
9. Samylina I.A. Problemy standartizatsii lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya i lekarstvennykh rastitel'nyx sredstv // Tradicionnaya medicina i pitanie: teoreticheskie i prakticheskie aspekty: materialy 1-go Mezhdunar. nauch. kongr.: tez. dokl. M.: In-t tradicion. metodov lecheniya MZ RF i dr., 1994. pp. 203.
10. Farmakognoziya: Uchebnik dlya studentov farmacev-ticheskikh vuzov (fakul'tetov) / V.A. Kurkin. 2-e izd., pererab. i dop. Samara: OOO «Ofort»; GOU VPO «SamGMU Roszdrava», 2007. 1239 p.
11. Yakusevich R.V. Razrabotka sostava, texnologii i norm kachestva korrigirovannoj lekarstvennoj formy siropa na osnove pizhmy obyknovnoy (Tanacetum vulgare L.): Avtoref. dis. kand. farmac. nauk. Pyatigorsk, 2013. 23 p.
12. Lahlou S., Tahraoui A., Israili Z., Lyoussi B. Diuretic activity of the aqueous extracts of Carum carvi and Tanacetum vulgare in normal rats // J. of Ethnopharmacology. 2007. Vol. 110, Iss. 3. pp. 458–463.
13. Mordujovich-Buschiazio P., Balsa E.M., Buschiazio H.O., Mandrile E., Rosella M., Schinella G., Fioravanti D. Anti-inflammatory activity of Tanacetum vulgare // J. Fitoterapia. 1996. Vol. 67, Iss. 4. pp. 319–322.

Рецензенты:

Первушкин С.В., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара;

Дубищев А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 28.01.2015