

ИЗУЧЕНИЕ МАТРИЧНОЙ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ НАСТОЙКИ ТРАВЫ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ

А.А. Поклонская, А.В. Стреляева*, доктор фармацевтических наук,
И.А. Самылина, член-корр. РАН, доктор фармацевтических наук, профессор,
Р.М. Кузнецов, кандидат химических наук

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет);

Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4

Введение. Ромашка аптечная имеет богатый состав биологически активных соединений и широко применяется в медицине, как в аллопатии, так и в гомеопатии. Для получения гомеопатических лекарственных средств используются матричные настойки, которые получают из свежесобранного или высушенного сырья растительного и/или животного происхождения.

Цель исследования – изучение химического состава настойки гомеопатической матричной, приготовленной из свежесобранной травы ромашки аптечной.

Материал и методы. Настойку гомеопатическую матричную из свежесобранной травы ромашки аптечной готовили согласно ОФС 42-0027-05 «Настойки матричные гомеопатические». Состав матрикса настойки изучали методами газовой хромато-масс-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты. В настойке гомеопатической матричной травы ромашки аптечной были идентифицированы 53 соединения. Преобладающей группой в матриксе веществ настойки гомеопатической матричной травы ромашки аптечной были углеводы группы терпенов. Идентифицированы также витамины, аминокислоты, сахара и другие соединения. Установлено присутствие 8 флавоноидов.

Заключение. Изучен состав матрикса настойки гомеопатической матричной и выявлены маркерные соединения, в частности производные азулена. Их относительное процентное содержание колеблется от 0,14 до 22,93%. Также к маркерным соединениям можно отнести флавоноидные соединения – галангинин, никотифлорозид, астрагалин.

Ключевые слова: ромашка аптечная, *Chamomilla recutita* (L.) Rausch., трава, матричная гомеопатическая настойка, хромато-масс-спектрометрический анализ, ВЭЖХ.

*E-mail: docstrelaeva@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время определены основные задачи гомеопатической фармации, а именно: создание нормативной базы, регламентирующей изготовление и контроль качества гомеопатических лекарственных препаратов (ГомЛП), совершенствование современных методов контроля качества и, как результат, расширение ассортимента лекарственных средств.

Ромашка аптечная – *Chamomilla recutita* (L.) Rausch., syn. *Matricaria recutita* (L.) – однолетнее травянистое растение семейства астровых – *Asteraceae*, является источником большого числа лекарственных средств (ЛС). Кроме соединений терпеноидной природы, играющих первостепенную роль в противовоспалительном эффекте (хамазулен, бисабоол оксид и др.), в траве ромашки содержатся производные апигенина, лютеолина и кверцетина, кумарины (герниарин и умбеллиферон), свободные органические кислоты (каприловая, антемисовая, изовалериановая, салициловая), полисахариды, фитостерины, дубиль-

ные и слизистые вещества, горечи, витамины (никотиновая и аскорбиновые кислоты), камедь, каротин, белковые вещества [5, 9–11]. Цветки ромашки аптечной (*Flores Chamomillae*) разрешены к применению в качестве противовоспалительного и спазмолитического средства [7].

Для изготовления ГомЛП, известных под названием «*Chamomilla*», применяются целое растение, соцветия и корни ромашки аптечной [1]. В гомеопатическую практику хамомилла была введена С. Ганеманом [2]. В России разрешены для применения следующие однокомпонентные и многокомпонентные ГомЛС с содержанием ромашки аптечной: Матрикария ДН, Бэби-Сед, Дантинорм Бэби, Менальгин и др. [3, 4].

Исходным сырьем для получения большинства ГомЛС являются матричные настойки, представляющие собой жидкие извлечения из свежесобранного или высушенного сырья растительного и/или животного происхождения, смеси сока растений с этиловым спиртом [5, 6]. На сегодня в Российской Федерации нет современной нормативной документации на настойку матричную гомеопатическую ромашки аптечной.

Цель исследования – изучение химического состава настойки гомеопатической матричной, приготовленной из свежесобранной травы ромашки аптечной.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – настойка матричная гомеопатическая (НМГ) травы ромашки аптечной, изготовленная в лабораторных условиях в соответствии с требованием общей фармакопейной статьи «Настойки матричные гомеопатические» [6]. Качественный состав НМГ изучали методами газовой хромато-масс-спектрометрии и ультраэффективной жидкостной хроматографии.

Хромато-масс-спектрометрическое исследование проводили на приборе фирмы Agilent Technologies, состоящем из: газового хроматографа 7890 (колонка HP-5, 50 м × 320 мкм × 1,05 мкм) и масс-селективного детектора 5975 С с квадрупольным масс-анализатором. Температурная программа хроматографирования: при температуре 40°C – изотерма 2 мин; далее программируемый нагрев до 250°C со скоростью 5°C/мин и при 250°C – изотерма 15 мин; далее программируемый нагрев до 320°C со скоростью 25°C/мин и при 320°C – изотерма 5 мин. Ввод пробы – 1 мкл. Инжектор с делением потока 1:50. Температура инжектора – 250°C. Температура интерфейса – 280°C. Газ-носитель – гелий; скорость потока – 1 мл/мин. Хроматограмма образцов – по полному ионному току. Программное обеспечение – ChemStation E 02.00. Условия масс-спектрометрического анализа: энергия ионизирующих электронов – 70 эВ; регистрация масс-спектров в положительных ионах в диапазоне (m/z) – от 20 до 450 со скоростью 2,5 скан/с. Идентификацию компонентного состава (качественный анализ) осуществляли по библиотеке полных масс-спектров NIST-05 и соответствующим значениям хроматографических индексов Ковача. Относительное содержание компонентов смеси (количественный анализ) рассчитывали методом простой нормировки, исходя из соотношения площадей хроматографических пиков по полному ионному току [12, 13].

Для ультраэффективной жидкостной хроматографии (UPLC/MS) использовали хроматограф Waters Acquity с тандемным квадрупольным MS-детектором TQD (Waters) [14]. Испытуемый раствор и растворы стандартов хроматографировали в следующих условиях: объем пробы – 5 мкл; колонка 0,21 × 15,0 см Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм); температура колонки – 35°C; скорость потока – 0,3 мл/мин; градиентный режим формировался путем смешивания подвижных фаз А (ПФ А) и В (ПФ В) (табл.1); УФ-детектирование: 220–500 нм.

МС-детекцию осуществляли в режимах позитивных и негативных ионов. Параметры детектора в ре-

жиме позитивных ионов: напряжение на капилляре ±3 кВ; напряжение на конусе – 50 В; температура капилляра – 450°C; температура источника – 120°C; скорость потока осушающего газа – 800 л/ч, скорость потока газа в конусе – 50 л/ч и сканирование в диапазоне масс от 100 до 1500 ед. Параметры детектора в режиме негативных ионов: напряжение на капилляре – -3 кВ; напряжение на конусе – -30 В; температура капилляра – 350°C; температура источника 120°C; скорость потока осушающего газа – 500 л/ч, скорость потока газа в конусе – 50 л/ч и сканирование в диапазоне масс – от 100 до 1500 ед.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом хромато-масс-спектрометрии в настойке матричной гомеопатической идентифицировали 53 соединения: различные производные терпенов, производные азулена, сахара, витамины, аминокислоты и пр. Преобладающей группой в матрике веществ НМГ травы ромашки аптечной были углеводы группы терпенов (табл. 2).

Среди производных терпенов обнаружены: лимонен диэпоксид – 0,11%, умбеллулол – 0,09%, вербенон – 0,29%, этиллиналоол – 0,16%, эйкарвон – 3,21%, кариофиллен – 3,36%, 4-гидрокси-6,10-диметил-3-метил-2-оксо-2,3,3а,4,5,8,9,11а-окстагидроцикло[b]фуран-9-ил ацетат – 1,07%,

Таблица 1

ГРАДИЕНТНЫЙ РЕЖИМ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ

Время, мин	ПФ А: вода – ацетонитрил (95:5) с муравьиной кислотой, %	ПФ В: ацетонитрил с муравьиной кислотой, %
0	95	5
30	50	50
32	0	100
33	95	5
36	95	5

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ В ОБРАЗЦЕ НАСТОЙКИ МАТРИЧНОЙ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ТРАВЫ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ

Группа БАВ	Содержание в образце, %
Углеводороды группы терпенов	47,77
Производные азулена	2,70
Витамины	6,40
Сахара	8,57
Аминокислоты	0,58
Прочие соединения	33,91

изоаромадендрен эпоксид – 1,18%, 4,9-дигидрокси-6-метил-3,10-деметил-3а,4,7,8,9,10,11,11а-октагидро-3Н-циклодека[б]фуран-2-он – 0,15%, спатуленол – 0,41%, артеаннуин – 0,59%, коримболол – 0,75%, спатуленол – 2,05%, а-октагидро-5,9-этен-1,4-метанобензоциклогептен-6-он – 7,60%, лонгифолен – 2,44%, веридифлорол – 1,38%, аромандран – 22,93% (табл. 3).

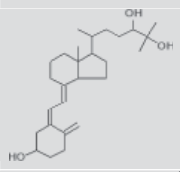
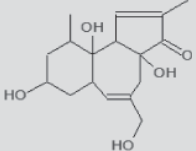
Производные азулена были представлены: 8-пропоксицедраном – 0,16%, ксантумином – 0,05%, 7-гидрокси-6,9а-диметил-3-метил-декагидро-азулено[4,5-б]фураном – 0,05%, амбросиолом – 0,48%, 5Н-цикло [3,4]бензо[1,2-е]азулен-5-оном – 1,27%, ксантинином – 0,14%, азулено[4,5-б]фуран-2(3Н)-оном – 0,39%, бензо[е]азулен-3(3аН)-оном – 0,16% (рис. 1, 2).

Также в НМГ травы ромашки аптечной были обнаружены: витамины (аскорбиновая кислота – 0,20%, ретинол – 0,06%, фитол – 5,47%, α-каротен – 0,30%, 24,25-дигидрокси витамин D – 0,16%, фенретинид – 0,21%); аминокислоты (аргинин – 0,22%, цистатионин – 0,05%, цитруллин – 0,31%); свободные сахара (3-деоксиглюкоза – 0,10%, L-глюкоза – 0,15%, 1,4-ангидро-d-маннитол – 0,06%, 6-ацетил-α-манноза – 0,08%, d-глицеро-1-глюкогептоза – 0,03%, арабиноза – 0,92%, гексопираноза – 6,40%, L-манноза – 0,83%). Прочие соединения включали: сорбитол – 4,28%; циклогексан-1,4,5-триол-3-он-1-карбоновая кислота – 0,02%; гуанозин – 0,04%; цитозин – 0,10%; гликоциамин – 0,42%; галактонолактон – 0,17%; сантонин – 0,10%; эстрагол – 16,34%; метил-1-этилциклоиндеканкарбок-

ОСНОВНЫЕ ТЕРПЕНОИДЫ, ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫЕ В НАСТОЙКЕ МАТРИЧНОЙ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ТРАВЫ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ

Название	Формула	Время удерживания, мин	Площадь	%
Вербенол C ₁₀ H ₁₆ O		10,667	189513	0,29
Этиллиналоол C ₁₂ H ₂₂ O		11,517	102859	0,16
8-Пропоксицедран C ₁₈ H ₃₂ O		11,910	102215	0,16
7-Гидрокси-6,9а-диметил-3-метил-декагидро-азулено[4,5-б]фуран-2,9-дион C ₁₅ H ₂₀ O ₄		12,403	31399	0,05
Эйкарвон C ₁₀ H ₁₄ O		12,945	2063693	3,21
Кариофиллен C ₁₅ H ₂₄		13,610	2158189	3,36
Изоаромадендрен эпоксид C ₁₅ H ₂₄ O		14,152	756573	1,18
Спатуленол C ₁₅ H ₂₄ O		14,681	260556	0,41
Амбросиол C ₁₅ H ₂₂ O ₄		14,972	311509	0,48
Артеаннуин C ₁₅ H ₂₀ O ₃		15,210	443883	0,59
Спатуленол C ₁₅ H ₂₄ O		16,405	1315530	2,05
Лонгифолен C ₁₅ H ₂₀		17,458	1567701	2,44
Веридифлорол C ₁₅ H ₂₆ O		18,992	884098	1,38
Аромандран C ₁₅ H ₂₆		19,170	14732261	22,93

Продолжение табл. 3

Название	Формула	Время удерживания, мин	Площадь	%
24,25-Дигидрокси витамин D		20,865	103106	0,16
Бензо[e]азулен-3(3aH)-он, 4,6a,7,8,9,10,10a,10b-октагидро-3a,8,10a-тригидрокси-5-(гидроксиметил)-2,10-диметил-, [3aR-(3aá,6aá,8a,10a,10aá,10bá)] C ₁₇ H ₂₄ O ₅		22,357	102107	0,16

временем удерживания 9,22 мин указывает предположительно на галангинин (см. рис. 3). Вещество с временем удерживания 12,87 мин имеет структуру, сходную с кемпферолом.

Анализ фрагментации компонента с временем удерживания 9,01 мин в режиме регистрации позитивных и негативных ионов позволяет предположить, что это одна из возможных структур: камферид-3-гликозид-7-

силат – 0,85%; этилпальмитат – 10,82%; олеиновая кислота – 0,77%.

Согласно ВЭЖХ-анализу флавоноидов НМГ травы ромашки, соединение, характеризующееся пиком с временем удерживания 7,08, имеет структуру аналогичную рутину, но на основе кемпферола, возможно, это – никотифлорозид (рис. 3), а соединение с временем удерживания 7,48 мин является астрагалином. Масс-спектр соединения с

рамнозид. Соединение с временем удерживания 9,75 мин может быть камферид 3-гликозидом, а с временем удерживания 16,19 мин – камферидом. Вещества, характеризующиеся интенсивными пиками с временами удерживания 24,55 и 27,54 мин, не были идентифицированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе изучения настойки гомеопатической матричной свежей травы ромашки аптечной установлено, что состав матрикса настойки представлен 53 соединениями. Были выявлены маркерные соединения, в частности производные азулена. Их относительное процентное содержание в настойке колеблется от 0,14 до 22,93%. Также к маркерным соединениям можно отнести флавоноидные соединения – галангинин, никотифлорозид, астрагалин.

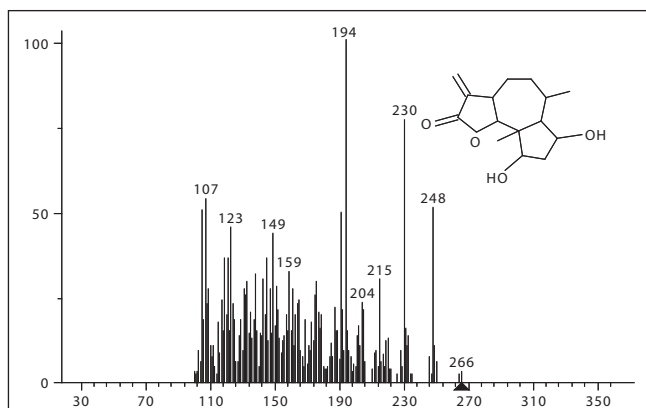


Рис. 1. Масс-спектр амбросиола

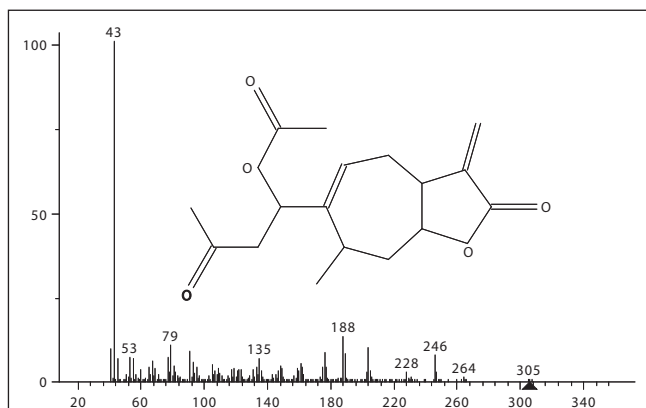


Рис. 2. Масс-спектр ксантинина

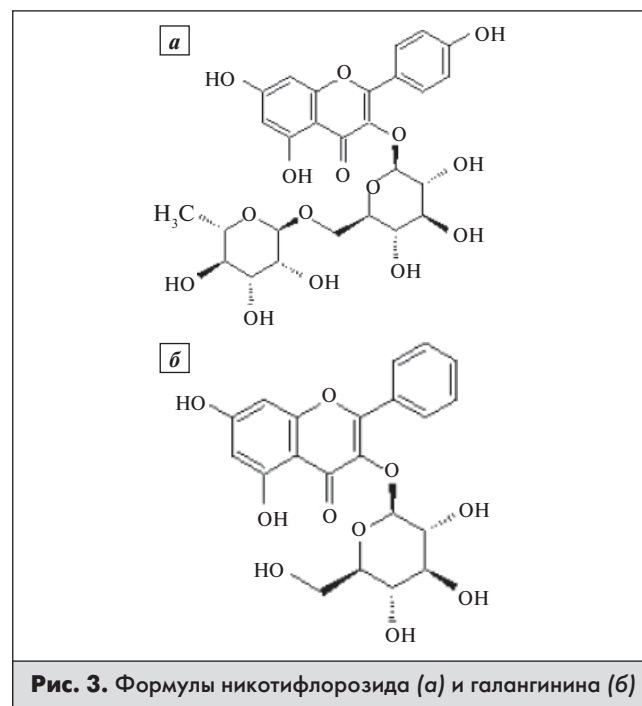


Рис. 3. Формулы никотифлорозида (а) и галангинина (б)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Самылина И.А., Стреляева А.В., Лазарева Н.Б., Садыков В.М. Гомеопатические препараты из фармакопейного лекарственного сырья. М.: МИА, 2014; 450 (Samylina I.A., Strelaeva A.V., Lazareva N.B., Sadikov V.M. Homeopathic preparations from pharmacopoeial medicinal raw materials. Moscow: MIA, 2014; 450 (in Russian)).
2. Ганеманн С. Чистая Материя медика. В 2 т. Перевод с немецкого под ред. А.З.Островского. М.: ОЛЛО, 1994 (Ganemann S. Pure Medicine Matter. in 2 t. (per. with him. ed. A.Z. Ostrovsky). Moscow: OLLO; 1994 (in Russian)).
3. Патудин А.В. и др. Гомеопатические лекарственные средства, разрешенные в Российской Федерации для применения в здравоохранении и ветеринарии. М.: Знак, 2011; 67 (Patudin A.V. et al. Homeopathic medicinal products permitted in the Russian Federation for use in public health and veterinary medicine. Moscow: Znak, 2011; 67 (in Russian)).
4. Государственный реестр лекарственных средств (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> (State Register of Medicines. (Electronic resource). Access mode: <http://grls.rosminzdrav.ru> (date of access: 23.03.2016) (in Russian)).
5. Волжанова М.И., Суслина С.Н. Методики стандартизации гомеопатических матричных ферментированных настоек на примере *bryophyllum et foliis ferm* 33b. Вест. Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, 2008; 3: 19–20 (Volzhanova M.I., Suslina S.N. Methods of standardization of homeopathic matrix fermented tinctures on the example of *bryophyllum et foliis ferm* 33b. Vestnik rossiysskogo universiteta družby narodov. Seriya Meditsina, 2008; 3: 19–20 (in Russian)).
6. ОФС «Настойки гомеопатические матричные» (ОФС «Homeopathic matrix tinctures») (in Russian).
7. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII изд., том 2. ФС.2.5.0037.15 Ромашки аптечной цветки. (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/> (State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII ed., v.2. FS.2.5.0037.15 Daisies of a chemist's flower. (Electronic resource). Access mode: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/> (in Russian)).
8. Guzelmeric E., Vovk I., Yesilada E. Development and validation of an HPTLC method for apigenin 7-O-glucoside in chamomile flowers and its application for fingerprint discrimination of chamomile-like materials. J. Pharm. Biomed. Anal., 2015; 107: 108–118. (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25598797>
9. Haghi G., Hatami A., Safaei A., Mehran M. Analysis of phenolic compounds in *Matricaria chamomilla* and its extracts by UPLC-UV. Pharmaceutical Sciences Received. 2012 Nov.; Sep; Accepted 2012.
10. Guzelmeric E., Vovk I., Yesilada E. Development and validation of an HPTLC method for apigenin 7-O-glucoside in chamomile flowers and its application for fingerprint discrimination of chamomile-like materials. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2015 March.
11. Móricz A.M., Szarka S., Ott P.G. Separation and identification of antibacterial chamomile components using OPLC, bioautography and GC-MS. Medicinal Chemistry, 2012; 8: 85–94.
12. Щеглова Т.А., Курилов Д.В., Стреляева А.В. Изучение химического состава и антиоксидантной активности матричной настойки из листьев шалфея лекарственного. Фармация, 2012; 3: (Shcheglova T.A., Kurilov D.V., Strelaeva A.V. The study of the chemical composition and antioxidant activity of matrix tincture from the leaves of sage medicinal. Farmatsiya, 2012; 3: 27–30/ (in Russian)).
13. Wang M., Avula B., Wang Y.H. An integrated approach utilising chemometrics and GC/MS for classification of chamomile flowers, essential oils and commercial products. Food Chemistry, 2014; vol. 152.
14. Guzelmeric E., Vovk I., Yesilada E. Development and validation of an HPTLC method for apigenin 7-O-glucoside in chamomile flowers and its application for fingerprint discrimination of chamomile-like materials. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2015 March.

Поступила 3 марта 2017 г.

INVESTIGATION OF HOMEOPATHIC MATRIX TINCTURE OF CHAMOMILE (*CHAMOMILLA RECUTITA* (L.) RAUSCH) HERB

A.A. Poklonskaya; A. V. Strelyaeva, PhD; Professor I.A. Samylina, PhD; R.M. Kuznetsov, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2, B. Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russian Federation

SUMMARY

Introduction. Chamomile (*Chamomilla recutita* (L.) Rausch) is rich in biologically active compounds and widely used in medicine, in both allopathy and homeopathy. Matrix tinctures prepared from fresh or dried raw plant or animal materials are used to obtain homeopathic medicines.

Objective: to investigate the chemical composition of a homeopathic matrix tincture prepared from fresh chamomile herb.

Materials and methods. The homeopathic matrix tincture from fresh chamomile herb was prepared according to General Pharmacopoeial Article 42-0027-05 «Homeopathic matrix tinctures». The composition of the matrix tincture was investigated by gas chromatography-mass spectrometry and high performance liquid chromatography.

Results. Fifty-three compounds were identified in the homeopathic matrix tincture of chamomile herb. Carbohydrates of the terpene group were a dominant group in the matrix of substances in the homeopathic matrix tincture of chamomile herb. Vitamins, amino acids, sugars and other compounds were identified. Eight flavonoids were found to be present.

Conclusion. The matrix composition of the homeopathic matrix tincture was investigated and marker compounds, azulene derivatives in particular, were found. Their relative percentage ranges from 0.14 to 22.93%. Flavonoid, such as valanginine, nicotifloroside, and astragaline, may be also assigned as marker compounds.

Key words: chamomile (*Chamomilla recutita* (L.) Rausch), herb, homeopathic matrix tincture, chromatography-mass spectrometric analysis, high performance liquid chromatography.