

УДК 615.322:547.9+543.544

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.22 EDN: QGAAGS

ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ И МЕТОДИК АНАЛИЗА ПРЕПАРАТА «КРАТЕГУС»**© Андреев А.А.¹, Куркин В.А.¹, Правдивцева О.Е.¹, Стеняева В.В.¹, Жавкина Т.М.²**¹Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89²Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Россия, 443086, Самара, Московское шоссе, 34*Резюме*

Цель. Разработка методик анализа настойки гомеопатической матричной «Кратегус», полученной на основе свежих плодов боярышника однопестичного (*Crataegus monoqyna* Jacq.).

Методика. В работе приводятся результаты сравнительного исследования суммы флавоноидов в пересчете на катехин в настойках гомеопатических матричных, полученных на основе свежих и замороженных плодов *Crataegus monoqyna* Jacq.

Результаты. Методами качественного анализа для настойки гомеопатической матричной «Кратегус» ("Crataegus") может являться прямая спектрофотометрия с обнаружением максимума поглощения при 282 нм в сочетании с тонкослойной хроматографией. Настойку гомеопатическую матричную «Кратегус» возможно получать как с использованием свежесобранного сырья, так и замороженного сырья после размораживания.

Заключение. Методом количественного анализа для настойки гомеопатической матричной «Кратегус» может являться методика определения суммы флавоноидов в пересчете на катехин с использованием прямой спектрофотометрии при аналитической длине волны 282 нм. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин в полученных настойках лежит в пределах 0,18-0,76%.

Ключевые слова: Боярышник однопестичный, *Crataegus monoqyna* Jacq., плоды боярышника свежие, «Кратегус», флавоноиды, спектрофотометрия, тонкослойная хроматография

OPTIMIZATION OF THE METHOD OF PREPARATION AND METHODICS OF ANALYSIS OF THE DRUG "CRATAEGUS"**Andreev A.A.¹, Kurkin V.A.¹, Pravdivtseva O.E.¹, Stenyaeva V.V.¹, Zhavkina T.M.²**¹Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya Ul., 443099, Samara, Russia²Samara University, Samara, 34 Moskovskoe shosse, 443086, Samara, Russia*Abstract*

Objective. Development of an analysis techniques of the tincture of the homeopathic matrix "Crataegus", obtained on the basis of fresh fruits of *Crataegus monoqyna* Jacq.

Methods. The paper presents the results of a comparative study of the amount of flavonoids calculated on catechin in the settings of homeopathic matrix obtained on the basis of fresh and frozen fruits of *Crataegus monoqyna* Jacq.

Results. Qualitative analysis methods for "Crataegus" tincture homeopathic matrix can be direct spectrophotometry with detection of a maximum absorbance at 282 nm in combination with thin-layer chromatography. Tincture homeopathic matrix "Crataegus" can be obtained both using fresh raw materials and raw materials after defrosting.

Conclusions. The method of quantitative analysis for the tincture of the homeopathic matrix "Crataegus" may be a method for determining the content of flavonoids calculated of catechin. The content of the total flavonoids calculated of catechin in the obtained settings is within the limits 0,18-0,76%.

Keywords: *Crataegus monoqyna* Jacq., hawthorn fresh fruits, «Crataegus», flavonoids, spectrophotometry, thin-layer chromatography

Введение

Свежие плоды боярышника однопестичного (*Crataegus monogyna* Jacq.) могут быть использованы для получения настойки гомеопатической матричной «Кратегус», который получается на основе 96% спирта этилового [1-4]. Качество данного лекарственного препарата нормируется Государственной Фармакопеей Российской Федерации XV издания [4], однако фармакопейная статья на анализ свежих плодов боярышника однопестичного в настоящее время отсутствует.

Методом качественного анализа служит тонкослойная хроматография с обнаружением гиперозида, а также используются результаты качественных реакций [4]. Реакция с раствором хлорида железа (III) позволяет обнаруживать дубильные вещества, содержащиеся в настойке. При выполнении этой реакции должно наблюдаться темно-зеленое окрашивание. Также появление желтого окрашивания при нагревании настойки с медно-тартратным реактивом является свидетельством наличия в анализируемой настойке восстанавливающих сахаров [4].

Свежие плоды боярышника однопестичного содержат флавоноиды, среди которых присутствуют как восстановленные (процианидины), так и окисленные (гиперозид) формы [6, 7]. Следует отметить, что, по нашим данным, в свежих плодах боярышника преобладают именно восстановленные формы флавоноидов, которые представляют собой производные катехина. При этом подходы к количественному анализу препарата «Кратегус» предусматривают определение суммы окисленных флавоноидов в пересчете на гиперозид. Анализ проводится методом дифференциальной спектрофотометрии, особенность которого является то, что необходимо отвесить две одинаковые по массе аликвоты [4]. Одна навеска предназначена для получения исследуемого раствора, другая служит для приготовления раствора сравнения. На наш взгляд, это обстоятельство представляется очень сложной задачей даже для опытного аналитика. При этом содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид для препарата «Кратегус» должна быть не менее 0,004%. Низкий уровень действующих веществ рассматриваемого препарата, составляющих нормируемый показатель, на наш взгляд, не в полной мере объективен. Ранее были разработаны методики анализа суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин для анализа свежих и высушенных плодов боярышника и препаратов на их основе [6]. Было показано, что эффективная термическая экстракция для свежих плодов боярышника проводится с применением 70% этилового спирта. В данной методике успешно используется прямая спектрофотометрия, для проведения которой необходимо использовать одну аликвоту.

Целью работы явилась разработка методики анализа для настойки гомеопатической матричной «Кратегус», полученной на основе свежих плодов боярышника однопестичного (*Crataegus monogyna* Jacq.).

Методика

Свежие плоды боярышника однопестичного были собраны в сентябре месяце 2024 г. на территории Ботанического сада Самарского университета. Свежие плоды непосредственно после сбора были разделены на две части. Из одной части свежих плодов были получены настойки на основе 96% этилового спирта, в другом случае в качестве экстрагента для настойки использовался 70% этанол. Другая часть плодов была заморожена и использована аналогично первой уже после размораживания. Замораживание проводилось в условиях бытового холодильника при температуре от -18°C до -20°C. Получение настоек проводили как методом 2 в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания для настоек гомеопатических матричных, так и методом бисмацерации с нагреванием в течение 10 минут на последней стадии получения препарата. Оценку качества полученных настоек проводили по методикам, изложенным в Государственной Фармакопее Российской Федерации XV издания, так и разработанным нами ранее [4, 6].

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные на основе разных экстрагентов настойки свежих плодов боярышника отличались между собой по цвету. Настойка, полученная на основе 96% этанола, была более светлой по окраске, чем настойки на основе 70% этилового спирта.

Качественный анализ, проведенный методом тонкослойной хроматографии, позволил обнаружить гиперозид во настойках, полученных на основе 96% спирта. При этом проведенные качественные

реакции с раствором хлорида железа (III) и медно-тарtratным реактивом не позволили получить однозначные результаты во всех случаях. Красноватая окраска настойки маскировала окраску результатов реакций. В случае прибавления раствора хлорида железа обнаруживается заметное помутнение, которое может быть вызвано прибавлением к настойке водного раствора. В случае нагревания с медно-тарtratным реактивом можно заметить исчезновение синей окраски реактива в ходе реакции. При этом следует отметить, что сахара не являются наиболее значимыми действующими веществами настойки плодов боярышника. К тому же в реакции восстановления могут участвовать и катехины. На наш взгляд, наиболее эффективным методом качественного анализа будет являться прямая спектрофотометрия (рис.). При этом максимум кривой поглощения раствора препарата «Кратегус» должен составлять 282 ± 2 нм.

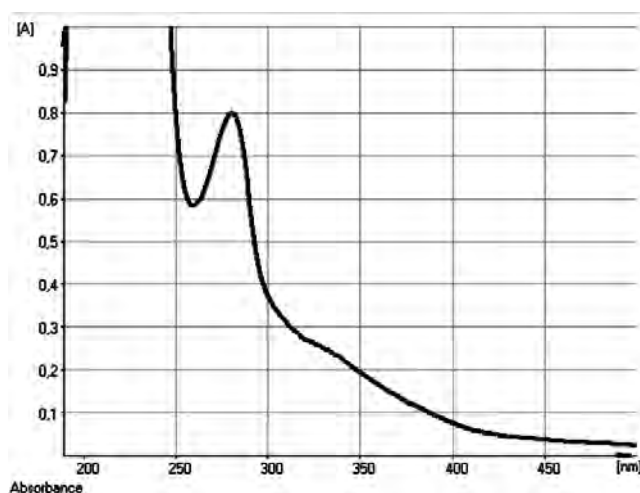


Рис. Электронный спектр кривой поглощения для настойки матричной гомеопатической на основе свежих плодов боярышника однопестичного

Полученные нами настойки отличались и по содержанию суммы как восстановленных, так и окисленных флавоноидов (табл. 1-4). При этом следует отметить, что все полученные нами настойки по уровню содержания флавоноидов в пересчете на гиперозид соответствуют требованиям фармакопейной статьи, регламентирующей качество настойки гомеопатической матричной «Кратегус». При этом можно отметить, что настойки, полученные на основе 96% спирта, содержат, как правило, более высокий уровень флавоноидов, чем настойки, полученные на основе 70% этилового спирта. Особенно это заметно в случае анализа суммы окисленных флавоноидов в пересчете на гиперозид. Однако сумма окисленных флавоноидов в пересчете на гиперозид и сумма восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин отличается более чем в 50 раз. Содержание производных катехина в препарате более высокое, поэтому, на наш взгляд, следует в качестве метода количественного анализа препарата использовать прямую спектрофотометрию при длине волны 282 нм в пересчете на катехин.

Таблица 1. Содержание суммы флавоноидов в настойках матричных гомеопатических на основе свежих плодов боярышника однопестичного (мацерация в течение 10 суток)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70% этилового спирта	$0,66 \pm 0,03$ %	$0,010 \pm 0,001$ %
2	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта	$0,72 \pm 0,04$ %	$0,012 \pm 0,001$ %

Таблица 2. Содержание суммы флавоноидов в настойках матричных гомеопатических на основе свежих плодов боярышника однопестичного (бисмацерация в течение 5 суток с нагреванием на последней стадии)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70% этилового спирта	0,76±0,04 %	0,010±0,001 %
2	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта	0,73±0,04 %	0,017±0,001 %

Таблица 3. Содержание суммы флавоноидов в настойках матричных гомеопатических на основе размороженных плодов боярышника однопестичного (мацерация в течение 10 суток)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70% этилового спирта	0,18±0,01 %	0,0042±0,0002 %
2	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта	0,23±0,01 %	0,0060±0,0003 %

Таблица 4. Содержание суммы флавоноидов в настойках матричных гомеопатических на основе размороженных плодов боярышника однопестичного (бисмацерация в течение 5 суток с нагреванием на последней стадии)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70% этилового спирта	0,36±0,02 %	0,0040±0,0002%
2	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта	0,34±0,02 %	0,0071±0,0003%

Следует также отметить тот факт, что настойку матричную гомеопатическую «Кратегус» возможно получать как с использованием свежего сырья, так и сырья после размораживания (табл. 1-4) [5]. Собственные выводы согласуются с данными, полученными ранее московскими учеными в отношении гомеопатических препаратов на основе плодов боярышника [8]. Кроме того, нагревание на втором этапе бисмацерации позволяет получить препарат с высоким содержанием действующих веществ и сокращает время настаивания в два раза.

Учитывая содержание суммы восстановленных и окисленных флавоноидов в исследуемых настойках, можно сделать вывод о том, что наиболее эффективным экстрагентом для получения препарата настойка матричная гомеопатическая «Кратегус» является 96% спирт. Он позволяет извлекать и восстановленные и окисленные формы флавоноидов. Было также замечено, что при использовании 96% спирта в случае доведения до метки растворов для спектрофотометрии, в мерных колбах наблюдается заметное помутнение, что недопустимо в случае использования оптических методов анализа. При этом помутнения не образуется, если для доведения до метки использовать 70% этиловый спирт.

Также, следует полагать не вполне объективным показателем качества для гомеопатической настойки является плотность препарата, лежащая в пределах 0,940-0,970. Данный показатель будет коррелировать с сухим остатком препарата. При этом сухой остаток препарата «Кратегус» должен быть не менее 5,5%, а не ограничен верхним пределом. Необходимо отметить, что все полученные нами образцы настоек соответствовали требованиям Государственной Фармакопеи

Российской Федерации XV издания для препарата «Кратегус» по показателям: «Сухой остаток» и «Плотность» [4].

Выводы

1. Настойку гомеопатическую матричную целесообразно получать, используя плоды боярышника однопестичного как свежесобранные, так и после замораживания и последующего размораживания в ходе хранения.
2. Методами качественного анализа для настойки «Кратегус» может являться прямая спектрофотометрия с обнаружением максимума поглощения при 282 нм в сочетании с тонкослойной хроматографией.
3. Методом количественного анализа для полученных настоек матричных гомеопатических может являться прямая спектрофотометрия, позволяющая определять сумму флавоноидов в пересчете на катехин при аналитической длине волны 282 нм.
4. Метод бисмацерации с нагреванием на второй стадии является наиболее эффективным способом получения настойки матричной гомеопатической для свежих плодов боярышника однопестичного.

Литература (references)

1. Андреева Ю.А., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Жавкина Т.М., Розно С.А. Сравнительный фитохимический анализ свежих плодов некоторых культивируемых видов рода боярышник (*Crataegus* L.) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2023. – Т.23, №3. – С. 29-33. [Andreeva Yu.A., Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E., Zhavkina T.M., Rozno S.A. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. Postgraduate Bulletin of the Volga region. – 2023. – V.23, N3. – P. 29-33. (in Russian)]
2. Атлас лекарственных растений России / под ред. Сидельникова Н.И. – Москва: ФГБНУ ВИЛАР, 2021. – С. 646. [Atlas lekarstvennyh rastenij Rossii / pod red. Sidel'nikova N.I. – Moskva: FGBNU VILAR, 2021. – P. 646.]
3. Государственный Реестр лекарственных средств Российской Федерации. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2023. / [Электронный ресурс]: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [The State Register of Medicines of the Russian Federation. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russian)]
4. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – Пятнадцатое издание. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2024. / URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XV izdanie. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (in Russian)]
5. Ильина М.Б., Сергунова Е.В., Самылина И.А. Современные способы консервации лекарственного растительного сырья: вариативность содержания и стабильность биологически активных веществ // Фармация. – 2022. – Т.71, №2. – С. 17-21. [Il'ina M.B., Sergunova E.V., Samylina I.A. *Farmaciya*. Pharmacy. – 2022. – V.71, N2. – P. 17-21. (in Russian)]
6. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Шайхутдинов И.Х., Куркина А.В., Зайцева Е.Н., Волкова Н.А. Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов. Самара: ООО «Офорт», 2020. – 118 с. [Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E., Shaikhutdinov I.H., Kurkina A.V., Zaitseva E.N., Volkova N.A. *Vidy roda boyaryshnik (Crataegus L.): standartizaciya i sozdanie lekarstvennyh preparatov*. Species of the genus hawthorn (*Crataegus* L.): standardization and creation of medicines. Samara: ООО "Ofort", 2020. – 118 p. (in Russian)]
7. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. – СПб.; М: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – Т.2. – С. 191-197. [Rastitel'nye resursy Rossii: Dikorastushchie cvetkovye rasteniya, ih komponentnyj sostav i biologicheskaya aktivnost'. Plant resources of Russia: Wild flowering plants, their component composition and biological activity – SPb.; M: Tovarithchestvo nauchnyh izdanij KMK, 2009. – V.2. – P. 191-197. (in Russian)]
8. Сергунова Е.В. Сравнительный анализ состава настоек матричных гомеопатических из свежих, замороженных и высушенных плодов // Фармация. – 2017. – Т.66, №1. – С. 48-51. [Sergunova E.V. *Farmaciya*. Pharmacy. – 2017. – V.66, N1. – P. 48-51. (in Russian)]

9. Kowalski R., Kowalska G., Kalwa K., Sujka M. Essential Oil Composition of Hawthorn *Crataegus monogyna* // Chemistry of Natural Compounds. – 2018. – V.54, N.5. – P. 995-997.
10. Lis M., Szczypka M., Suszko-Pawłowska A., Sokół-Łetowska A., Kucharska A., Obminska-Mrukowicz B. Hawthorn (*Crataegus monogyna*) Phenolic Extract Modulates Lymphocyte Subsets and Humoral Immune Response in Mice // Planta Medica. – 2020. – V.86, N02. – P. 160-168.

Информация об авторе

Андреев Аркадий Алексеевич – аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: a.a.andreev@samsmu.ru

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Правдивцева Ольга Евгеньевна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: o.e.pravdivtseva@samsmu.ru

Стеняева Виктория Викторовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: v.v.stenyaeva@samsmu.ru

Жавкина Татьяна Михайловна – начальник отдела дендрологии Ботанического сада ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева». E-mail: sambg@samsu.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.02.2025

Принята к печати 20.03.2025