

УДК 615.11:615.32

**ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ЦВЕТКОВ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ
(CHAMOMILLAE RECUTITA FLORES)
В РОССИЙСКОЙ И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЯХ**

Е.Ю. Загорулько, М.Г. Ожигова

*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России,
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14
E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com*

**APPROACHES TO THE STANDARDIZATION OF THE CHAMOMILE FLOWERS
(CHAMOMILLAE RECUTITA FLORES) IN THE RUSSIAN AND FOREIGN
PHARMACOPOEIAS**

E.Y. Zagorulko, M.G. Ozhigova

*St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia
E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com*

*В статье охарактеризованы подходы Европейской фармакопеи, Британской фармакопеи, фармакопеи США и Государственной фармакопеи XIII издания (ГФ XIII) к стандартизации цветков ромашки аптечной. **Целью работы** является анализ требований российской и зарубежных фармакопей к качеству лекарственного растительного сырья (ЛРС) – цветков ромашки аптечной. **Материалы и методы.** Предметом исследования являются фармакопейные статьи (ФС) на цветки ромашки аптечной, содержащиеся в действующих изданиях российской и основных мировых фармакопей. Проведен сравнительный анализ показателей качества, указанных в данных ФС. Проанализированы также требования к качеству эфирного масла и жидкого экстракта ромашки из Европейской и Британской фармакопей. **Результаты и обсуждение.** В результате проведенного аналитического обзора выявлены некоторые отличия в подходах к стандартизации цветков ромашки аптечной в фармакопеях разных стран. ГФ XIII содержит более подробное описание диагностических признаков данного лекарственного растительного сырья и примесей в нем. Согласно данным ГФ XIII, основной группой биологически активных веществ (БАВ) для идентификации данного ЛРС являются флавоноиды, в остальных фармакопеях – эфирное масло. При этом состав анализируемых компонентов эфирного масла имеет отличия между Европейской и Британской фармакопеями и фармакопеей США. В зарубежных фармакопеях имеет место тенденция к количественному определению индивидуальных соединений, в то время как в ГФ XIII цветки ромашки аптечной стандартизуют по сумме БАВ разных групп. Некоторые различия в подходах к определению БАВ, объясняются, по-видимому, разнообразием химического со-*

става цветков ромашки аптечной. Следует отметить, что требования к качеству ЛРС имеют большое значение как при разработке препаратов на его основе, так и при выделении индивидуальных соединений. **Заключение.** Таким образом, наибольшие различия в показателях качества цветков ромашки аптечной имеют ГФ XIII и зарубежные фармакопеи. ГФ XIII содержит более подробное описание диагностических признаков данного ЛРС и примесей в нем. В зарубежных фармакопеях имеет место тенденция к количественному определению индивидуальных соединений, в то время как в ГФ XIII цветки ромашки аптечной стандартизуют по сумме БАВ.

Ключевые слова: фармакопейная статья, цветки ромашки аптечной, стандартизация, флавоноиды, эфирное масло

*The article describes approaches to standardization of chamomile flowers in European Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, and State Pharmacopoeia thirteenth edition (SP XIII). **The aim** of this work is to analyze the quality requirements among Russian pharmacopoeia and foreign pharmacopoeias for medicinal plant raw material (MPRM) – chamomile flowers. **Materials and methods.** Monographs about chamomile flowers, which are found in the current editions of the Russian pharmacopoeia and the world's major pharmacopoeias were the objects of the study. A comparative analysis of the quality parameters specified in the monographs was carried out. Quality requirements for the essential oil and fluid extract of chamomile given in the European and British pharmacopoeias were also analyzed. **Results and discussion.** Some differences in the approaches to the standardization of chamomile flowers in the pharmacopoeias of different countries were revealed. SP XIII contains a more detailed description of the diagnostic signs of this MPRM and its impurities. According to the SP XIII, flavonoids are the main groups of biologically active substances (BAS) for MPRM identification, while other pharmacopoeias declare essential oil as a main BAS of chamomile flowers. Meanwhile, the composition of the essential oil components is different in European, British, and the United States Pharmacopoeias. There is a tendency for the foreign pharmacopoeias to quantify the individual compounds, whereas in SP XIII chamomile flowers are standardized by the amount of BAS of different groups. The differences in the BAS determination approaches could be apparently explained by the chemical composition diversity of chamomile flowers. It should be mentioned that quality requirements of MPRM are of great importance either in the process of plant-based drugs development or when individual compounds extraction is performed. **Conclusion.** Thus the greatest differences between the chamomile flowers parameters have SF XIII and the foreign pharmacopoeias. SF XIII has the most detailed description of diagnostic signs of the medicinal plant raw material and the impurities in it. For the foreign pharmacopoeias there is a tendency to the quantitative analysis of the individual substances while in SF XIII chamomile flowers are standardized upon a sum of biologically active substances.*

Keywords: pharmacopoeial monograph, chamomile flowers, standardization, flavonoids, essential oil

Введение. Цветки ромашки аптечной являются официальным лекарственным растительным сырьем (ЛРС), которое имеет долгую историю использования в

Introduction. Chamomile flowers are officinal medicinal raw plant materials (MPRM), which have a long history of appliance in medicine of different coun-

медицине разных стран. Одна из первых фармакопейных статей (ФС) на данное ЛРС появилась в Немецкой фармакопее 2 издания, изданной в 1882 году (DAB 2 – German Pharmacopoeia 2nd edition). Годом позже в Швейцарской фармакопее 3 издания была опубликована ФС на цветки и эфирное масло ромашки аптечной (Pharmacopoeia Helvetica 3rd edition, 1883) [1]. В разное время в национальных фармакопеях стран Европы присутствовали статьи на высушенные и свежие цветки ромашки, эфирное масло, густые и жидкие экстракты, настойки, в том числе гомеопатические, сиропы и ароматные воды, полученные из данного ЛРС [1, 2, 3].

В настоящее время ФС на цветки ромашки аптечной присутствуют в Европейской (ЕФ), Британской фармакопее (БФ), фармакопее США и Государственной фармакопее XIII издания (ГФ XIII) [4 – 7]. В то же время упоминания о данном ЛРС отсутствуют в последних изданиях Японской фармакопеи [8, 9].

Цветки ромашки аптечной содержат комплекс биологически активных веществ (БАВ), основными группами которых являются терпеноиды, флавоноиды, кумарины, фенольные соединения и др. Цветки ромашки относят к сырью, богатому эфирным маслом, в составе которого преобладают сесквитерпеноиды [1, 10].

Анализ данных российской и зарубежных фармакопей позволил выявить некоторые различия в подходах к стандартизации цветков ромашки. В то же время требования к качеству ЛРС имеют большое значение как при разработке препаратов на его основе, так и при выделении индивидуальных соединений.

Целью работы является сравнительный анализ показателей качества цветков ромашки аптечной, указанных в ФС российской и основных зарубежных фармакопей.

One of the first monographs upon this MPRM appeared in the German Pharmacopoeia 2nd edition published in 1882 (DAB 2 – German Pharmacopoeia 2nd edition). A year later, in the Swiss Pharmacopoeia 3 edition (Pharmacopoeia Helvetica 3rd edition, 1883) a monograph concerning flowers and essential oil chamomile was published [1]. The monographs upon chamomile flowers (dried and fresh), essential oil, thick and liquid extracts, tinctures, including homeopathic, syrups and fragrant water derived from the MPRM were published in the national pharmacopoeias of the European countries at different times [1, 2, 3].

Currently the monographs upon chamomile flowers present in European Pharmacopoeia (EP), British Pharmacopoeia (BP), United States Pharmacopoeia (USP), and State Pharmacopoeia thirteenth edition (XIII SP) [4 – 7]. At the same time, this MPRM were not mentioned in the last editions of the Japanese Pharmacopoeia [8, 9].

Chamomile flowers contain a complex of biologically active substances (BAS). The basic groups in this complex are terpenoids, flavonoids, coumarins, phenolic compounds etc. Chamomile flowers are rich in essential oil, where sesquiterpenoids dominate among the other components [1, 10].

When analyzing the Russian pharmacopoeia and foreign pharmacopoeias, some differences in the approaches of chamomile flowers standardization were revealed. At the same time, quality requirements of MPRM are of great importance either in the process of plant-based drugs development or in individual compounds extraction.

The aim of this work is to carry out the comparative analysis of chamomile flowers quality parameters that are specified in the monographs of the Russian State Pharmacopoeia and the major foreign pharmacopoeias.

Материалы и методы. Предметом исследования являются фармакопейные статьи на цветки ромашки аптечной, содержащиеся в действующих изданиях российской и основных мировых фармакопей (Государственная фармакопея XIII издания, Европейская фармакопея 9.0, Британская фармакопея 2017, Фармакопея США 40 – Национальный Формуляр 35). Проведен сравнительный анализ показателей качества, указанных в данных ФС.

Проанализированы также показатели качества эфирного масла и жидкого экстракта ромашки, ФС на которые присутствуют в Европейской и Британской фармакопеях.

Результаты и обсуждение.

Фармакопейные статьи

В таблице 1 представлены ФС на цветки ромашки аптечной, лекарственные средства растительного происхождения и препараты на основе данного ЛРС, содержащиеся в действующих изданиях российской и основных мировых фармакопей [4 – 7].

На основании анализа представленных данных установлено, что ГФ XIII и фармакопея США содержат ФС только на ЛРС, в то время как в БФ и ЕФ представлены также статьи на эфирное масло и жидкий экстракт ромашки.

Биологически активные вещества

Развернутое определение для цветков ромашки содержится только в ГФ XIII: данное ЛРС представляет собой собранные в начале цветения и высушенные цветки (цветочные корзинки) культивируемого и дикорастущего однолетнего травянистого растения ромашки аптечной (ромашки ободранной) – *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. Chamomilla* L.), сем. Астровых – *Asteraceae*. В ЕФ, БФ и фармакопее США данное ЛРС описано как «высушенные корзинки» с указанием латинских наиме-

Materials and methods. The monographs upon chamomile flowers published in current editions of the Russian pharmacopoeia and the world's major Pharmacopoeias (State Pharmacopoeia thirteenth edition, European Pharmacopoeia 9.0, British Pharmacopoeia 2017, United States Pharmacopoeia 40 – national Formulary 35) are the objects of the study. A comparative analysis of the quality parameters specified in the monographs was carried out.

Quality parameters of the essential oil and the chamomile fluid extract from the EP and the BP were also analyzed.

Results and discussion.

Monographs

Table 1 presents monographs upon chamomile flowers, medicinal plant-based remedies and preparations on the basis of this MPRM, that are published in current editions of the Russian pharmacopoeia and main world pharmacopoeias [4 – 7].

In virtue of data analysis presented above it was revealed, that the SP XIII and the USP contain monographs just for the MPRM, while the BP and the EP also contain monographs upon essential oil and fluid extract of chamomile.

Biologically active substances

A detailed definition of chamomile flowers contains only SP XIII. It describes chamomile flowers as a collected at the beginning of flowering season and dried flowers (flower capitula) of wild and cultivated annual herb chamomile (chamomile ragged) – *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. chamomilla* L.), *Asteraceae* family. The EP, BP, and USP describe this MPRM as “dried

нований растения и семейства. При этом в данных фармакопеях раздел «Определение» дополнен показателями содержания БАВ, что не указано в подобном разделе ГФ XIII.

capitula” with the Latin names of plants and families. However, the Definition section in these pharmacopoeias is added with the parameters of BAS contents, which are not specified in this section in SP XIII.

Таблица 1 – Цветки ромашки аптечной и препараты на их основе в фармакопеях разных стран
Table 1 – Chamomile flowers and medicines based on them in pharmacopoeias of different countries

№ п/п / No	Название фармакопеи / Name of pharmacopoeia	Название фармакопейной статьи / A monograph title
	Государственная Фармакопея XIII издания, том 3 (ГФ XIII, т. 3) / The State Pharmacopoeia of the XIII edition, volume 3 (SP XIII, vol. 3)	Ромашки аптечной цветки (<i>Chamomilla recutita flores</i>) / Matricaria flowers (<i>Chamomilla recutita flores</i>)
	Европейская Фармакопея 9.0, том 1 (ЕФ 9.0, т. 1) / European Pharmacopoeia 9.0, volume 1 (EP 9.0, vol. 1)	Ромашки цветков (<i>Matricariae flos</i>) / Matricaria flower (<i>Matricariae flos</i>)
		Ромашки жидкий экстракт (<i>Matricariae extractum fluidum</i>) / Matricaria liquid extract (<i>Matricariae extractum fluidum</i>)
		Ромашки масло (<i>Matricariae aether oleum</i>) / Matricaria oil (<i>Matricariae aetheroleum</i>)
	Британская Фармакопея 2017, том 4 (БФ 2017, т. 4) / British Pharmacopoeia 2017, volume 4 (BP 2017, vol. 4)	Ромашки цветки / Matricaria flowers
		Ромашки жидкий экстракт / Matricaria liquid extract
		Ромашки масло / Matricaria oil
	Фармакопея США 40 – Национальный Формуляр 35, том 1 (ФС 40 – НФ 35) / United States Pharmacopoeia 40 – National Formulary 35, volume 1 (USP 40 – NF 35)	Ромашка / Chamomile

В таблице 2 представлены требования к содержанию БАВ в цветках ромашки аптечной и методы их количественного определения, указанные в разных фармакопеях [4 – 7].

Table 2 presents the requirements to the BAS content in chamomile flowers and their quantitative determination methods referred to different pharmacopoeias [4 – 7].

Таблица 2 – Содержание биологически активных веществ в цветках ромашки аптечной согласно российской и основным мировым фармакопеям
Table 2 – The content of biologically active substances of chamomile flowers according to Russian and main world pharmacopoeias

Название фармакопеи / Name of pharmacopoeia	Содержание биологически активных веществ / The content of biologically active substances	Метод количественного определения / Method of quantitative determination
ГФ XIII, т. 3 / SP XIII, vol. 3	1. Эфирного масла: не менее 0,3 %* / Essential oil: minimum 0,3 %	Дистилляция (масса навески 15,0 г, время перегонки 2 ч, скорость 60 – 65 капель/мин) / Distillation (sample weight 15.0 g, distillation time 2 h, speed 60 – 65 drops/min)
	2. Суммы флавоноидов в пересчете на рутин: не менее 1,2% / Total content of flavonoids in equivalents of rutin: minimum 1,2 %	Дифференциальная спектрофотометрия после реакции комплексообразования с алюминия хлоридом / Differential spectrophotometry after the reaction of complex formation with aluminum chloride
	3. Экстрактивных веществ, извлекаемых водой: не менее 18 % / Water soluble extractive substances: minimum 18 %	Однократная мацерация (2 ч при кипении в колбе с обратным холодильником) / Single-stage maceration (2 hours with boiling in a flask with a reflux condenser)
ЕФ 9.0, т. 1; БФ 2017, т. 4 / EP 9.0, vol. 1; BP 2017, vol. 4	1. Синего эфирного масла не менее 4 мл/ кг / Blue essential oil: minimum 4 mL/kg	Дистилляция (масса навески 30,0 г, время перегонки 4 ч, скорость 3 – 4 мл/мин) / Distillation (sample weight 30.0 g, distillation time 2 h, speed 3 – 4 mL/min)
	2. Общее содержание апигенин-7-гликозида не менее 0,25 % / Total content of apigenin 7-glucoside: minimum 0.25 per cent	Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) (растворы сравнения содержат апигенин-7-гликозид, 5,7-дигидрокси-4-метилкумарин) / High performance liquid chromatography (HPLC) (reference solutions contain apigenin-7-glycoside, 5,7-dihydroxy-4-methylcoumarin)
ФС 40 – НФ 35 / USP 40 – NF 35	1. Синего эфирного масла не менее 0,4 % / Blue volatile oil: minimum 0.4%	Дистилляция (масса навески 60,0 г, время перегонки 4 ч, скорость 3 – 4 мл/мин) / Distillation (sample weight 30.0 g, distillation time 2 h, speed 3 – 4 mL/min)
	2. Общее содержание апигенин-7-гликозида не менее 0,3 % / Total content of apigenin-7-glucoside: minimum 0.3%	ВЭЖХ (растворы сравнения содержат апигенин-7-гликозид, 5,7-дигидрокси-4-метилкумарин) / HPLC (reference solutions contain apigenin-7-glycoside, 5,7-dihydroxy-4-methylcoumarin)
	3. Производных бисаболола в пересчете на левоментол не менее 0,15 % / Bisabolol derivatives, calculated as levomenol: minimum 0,15%	Газожидкостная хроматография (ГЖХ) (раствор сравнения содержит левоментол) / Gas-liquid chromatography (GLC) (reference solution contains levomenthol)

* *Примечание. Все численные значения представлены в пересчете на сухое сырье.*

* *Note. All numerical values are given in terms of dried MPRM.*

На основании анализа данных, представленных в таблице 2, установлено, что для цветков ромашки нормируется содержание эфирного масла, флавоноидов и экстрактивных веществ.

При этом во всех ФС для данного ЛРС регламентировано содержание эфирного масла, которое определяют количественно методом дистилляции. Следует отметить, что условия проведения процесса имеют отличия в фармакопеях разных стран.

Еще одним показателем, указанным во всех проанализированных ФС, является содержание флавоноидов. Однако подходы к их определению различаются в российской и зарубежных фармакопеях. Так, в ГФ XIII нормируется содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, определяемое методом дифференциальной спектрофотометрии после реакции комплексообразования с алюминия хлоридом. В ЕФ, БФ и фармакопее США регламентировано содержание индивидуального соединения – апигенин-7-гликозида, определяемое методом ВЭЖХ. При этом в фармакопее США нижний предел содержания данного гликозида выше, чем в БФ и ЕФ, а методика количественного определения имеет незначительные отличия.

Следует отметить, что в фармакопее США регламентировано также содержание компонента эфирного масла – бисаболола, определяемое методом ГЖХ.

Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, для цветков ромашки нормируется только в ГФ XIII. Значение данного показателя важно для ЛРС, используемого при изготовлении галеновых препаратов (настоев).

Подлинность

Показатели подлинности цветков ромашки, указанные в ФС проанализированных фармакопей, представлены в таблице 3 [4 – 7].

In virtue of data analysis presented in table 2 it was revealed that the content of essential oils, flavonoids and extractives is standardized for the chamomile flowers.

All of the monographs for the MPRM contain the essential oil content requirements, where the essential oil is quantitated by the distillation method. It should be noted that the process performing conditions differ in the pharmacopoeias of different countries.

Another parameter listed in all of the analyzed monographs is the content of flavonoids. However, the approaches to their determination differ in the Russian pharmacopeia and in the foreign pharmacopoeias. Thus, the content of flavonoids in terms of rutin, determined by the method of differential spectrophotometry after the reaction of complex formation with aluminum chloride is standardized in SP XIII. The content of individual compound, apigenin-7-glucoside, determined by HPLC is regulated in the EP, BP, and USP. Herewith the lower limit of this glycoside content is higher in the USP than it is in the BP and the EP, and the method of quantitative determination has minor differences.

It should be mentioned that the USP also regulates the content of bisabolol - a component of the essential oil, determined by GLC.

The content of water soluble extractive substances for chamomile flowers is regulated only in SP XIII. The value of this parameter is important for the MPRM used in the galenical medicines preparation (infusions).

Identification

The identification parameters of chamomile flowers, specified in monographs of analyzed pharmacopoeias, are listed in table 3 [4 – 7].

**Таблица 3– Показатели подлинности цветков ромашки аптечной
в фармакопеях разных стран**
**Table 3 – Identification parameters of chamomile flowers in pharmacopoeias
of different countries**

Название фармакопеи / Name of pharma- coreia	Показатели подлинности / Identification parameters
ГФ XIII, т. 3 / SP XIII, vol. 3	1. Внешние признаки / External characteristics. 2. Микроскопические признаки / Microscopic characteristics. 3. Определение флавоноидов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) (система: этилацетат – муравьиная кислота безводная – вода (40:4:6); раствор сравнения содержит рутин и кверцетин; обработка растворами дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира и полиэтиленгликоля) / Identification of flavonoids by thin-layer chromatography (TLC) (system: ethyl acetate – formic anhydrous acid – water 40:4:6, reference solution contains rutin and quercetin; treatment with solutions of diphenylboric acid aminoethyl ester and polyethylene glycol).
ЕФ 9.0, т. 1; БФ 2017, т. 4 / EP 9.0, vol. 1; BP 2017, vol. 4	1. Внешние признаки / External characteristics. 2. Микроскопические признаки / Microscopic characteristics. 3. Определение эфирных масел методом ТСХ (система: толуол-этилацетат (95:5); раствор сравнения содержит хамазулен, (–)- α -бисаболол, борнилацетат; обработка раствором анисового альдегида) / Identification of essential oils by TLC (system: toluene-ethyl acetate 95:5, reference solution contains chamazulene, (–)- α -bisabolol, bornylacetate; treatment with anisaldehyde solution).
ФС 40 – НФ 35 / USP 40 – NF 35	1. Внешние признаки / External characteristics. 2. Микроскопические признаки / Microscopic characteristics. 3. Определение эфирных масел методом ТСХ (система: хлороформ; раствор сравнения содержит борнеол, борнилацетат и гвайязулен; обработка раствором анисового альдегида) / Identification of essential oils by TLC (system: toluene – ethyl acetate 95:5; reference solution contains chamazulene, (–)- α -bisabolol, bornylacetate; treatment with anisaldehyde solution). 4. Реакция на производные azulena с раствором диметиламинобензальдегида, фосфорной и уксусной кислотами (после нагревания и добавления гексана водный слой окрашивается в зеленовато-голубой или синий цвет) / Reaction to azulene derivatives with a solution of dimethylaminobenzaldehyde, phosphoric and acetic acids (after heating and addition of hexane, the aqueous layer has a greenish blue or blue color).

Таким образом, во всех ФС проанализированных фармакопей присутствуют разделы, посвященные внешним микроскопическим признакам ЛРС, а также идентификации БАВ методом ТСХ. При этом только ГФ XIII содержит подробное описание диагностических призна-

Thus, the sections upon external and microscopic characteristics of herbal drugs and identification of biologically active substances by TLC are present in all the monographs of pharmacopoeias analyzed. However, only SP XIII contains a detailed description of the diagnostic features of

ков цельного, измельченного сырья и порошка цветков ромашки в разделах «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки», а также микрофотографии образцов. В ЕФ, БФ и фармакопее США представлена характеристика только цельного ЛРС. В ЕФ, БФ подготовка образцов для микроскопии включает просветление в хлоралгидрате, что не указано в остальных ФС. В фармакопее США диагностические признаки ЛРС выделены в особый раздел «*Botanic characteristics*» [4 – 7].

В качестве основной группы БАВ для идентификации методом ТСХ в ГФ XIII указаны флавоноиды, в ЕФ, БФ и Фармакопее США – эфирное масло.

Растворы сравнения и условия хроматографирования при анализе эфирного масла в указанных фармакопеях различны. Так, в ЕФ и БФ для идентификации используют раствор в ксилоле эфирного масла, полученного при количественном определении. Для подобного исследования в фармакопее США описана методика получения хлористометиленового извлечения из ЛРС с последующим его упариванием и растворением остатка в толуоле. Следует отметить, что различаются также и растворы стандартных образцов, используемых при качественном определении компонентов эфирного масла. Так, в ЕФ и БФ для этих целей используют хамазулен, (–)- α -бисаболол и борнилацетат. В фармакопее США, помимо борнилацетата, указаны борнеол и гвайязулен [4, 5, 7].

В ГФ XIII извлечение для определения суммы флавоноидов методом ТСХ получают с использованием в качестве растворителя спирта этилового 96%. Следует отметить, что хроматограмму проявляют раствором дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира – реактивом, характерным для ЕФ и БФ [4, 5, 7].

whole, crushed, and powder of chamomile flowers in the “External signs” and “Microscopic characteristics” sections as well as photomicrographs of the samples. In the EP, BP, and USP only whole MPRM is described. In the EP, BP the samples for microscopy preparation include a chloral hydrate development that is not specified in the other monographs. In the USP the diagnostic signs of MPRM are allocated in a special section titled “*Botanic characteristics*” [4 – 7].

Flavonoids are specified as the main group of BAS to be identified by TLC in SP XIII whereas essential oil is the main BAS in the EP, BP, and USP.

The reference solutions and conditions of chromatography in the analysis of essential oils differ between the pharmacopoeias. Thus, in the EP and BP a solution of the essential oil obtained at the quantitative determination in xylene is used for identification. In the USP a methodic of producing a dichloromethane extraction of MPRM, followed by evaporation and dissolving the residue in toluene is described for similar studies. It should be noted that the standard reference solutions in the constituents of essential oil qualitative determination also differ. Thus, chamazulene, (–)- α -bisabolol, and bornylacetate are used for this purpose in the EP and BP. In the USP, borneol and guaiazulene are specified in addition to bornylacetate [4, 5, 7].

An extraction to determine the flavonoids amount by TLC is obtained using ethanol 96 % as a solvent according to SP XIII. It should be noted that the chromatogram is developed by a solution of diphenylboric acid aminoethyl ester – a reagent, that is relevant for the EP and BP [4, 5, 7].

В ЕФ, БФ и фармакопее США приведены схемы хроматограмм, в ГФ XIII зоны адсорбции описаны в тексте [4 – 7].

Следует отметить, что в фармакопее США описана также цветная реакция на производные азулена для определения подлинности цветков ромашки [7].

Испытания

Во всех проанализированных ФС для цветков ромашки определяют золу общую и измельчённость сырья. Согласно ГФ XIII, содержание золы общей должно составлять не более 12%, в остальных фармакопеях – не более 13%. В ГФ XIII указаны пределы содержания частиц, проходящих сквозь сито с определённым диаметром отверстий, для цельного, измельченного сырья и порошка. В ЕФ, БФ и фармакопее США этот показатель составляет – не более 25% частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,71 мм [4 – 7].

Согласно ЕФ и БФ, потеря в массе при высушивании цветков ромашки аптечной должна составлять не более 12%. Влажность данного ЛРС согласно ГФ XIII – не более 14 %. В фармакопее США аналогичный показатель для данного ЛРС не указан [4 – 7].

В ГФ XIII показатель «посторонние примеси» для цельного сырья включает определение листьев, стеблей и корзинок с остатками цветоносов длиннее 3 см (не более 9 %), а также корзинок, изменивших окраску (не более 5 %). Для цельного и измельченного сырья в данной ФС регламентирован также показатель «органическая примесь» (не более 3%). Такой же показатель в фармакопее США составляет не более 2%. В ЕФ и БФ подобные показатели для цветков ромашки отсутствуют [4 – 7].

Только в ГФ XIII для цветков ромашки определяют минеральную примесь (не более 0,5%) и золу, нерастворимую в хлористоводородной кислоте (не более 4%) [6].

In the EP, BP, and USP schemes of chromatographic diagrams are specified, in SP XIII zones of adsorption are described in the text [4 – 7].

It should be noted that the USP also describes an azulene derivatives color reaction for chamomile flowers identification [7].

Tests

In all of the monographs analyzed the total ash and broken drug for chamomile flowers are to be determined. According to the SP XIII, total ash content must not be more than 12% while in the other pharmacopoeias this parameter is not more than 13%. SP XIII specify the content limits of particles passing through a sieve with a certain hole diameter, for whole, crushed, and powder. In the EP, BP, and USP, this parameter is not more than 25% of particles passing through a sieve with a hole diameter of 0.71 mm [4 – 7].

According to the EP and BP, the loss in weight of dried chamomile flowers must be at most 12 %. MPRM moisture content according to the SP XIII must be at most 14%. In the USP the same parameter for the MPRM is not specified [4 – 7].

In SP XIII “foreign matter” parameter for the whole MPRM includes the identification of leaves, stems, and capitula with the residues of stalks longer than 3 cm (9 %), as well as capitula that changed colors (at most 5%). For whole and crushed MPRM in this monograph the “organic matter” parameter is regulated (3%). The same parameter in the USP is not more than 2 %. In the EP and BP, these parameters for chamomile flowers are absent [4 – 7].

Only in SP XIII the mineral impurity (at most 0.5 %) and ash insoluble in hydrochloric acid (at most 4%) for chamomile flowers are determined [6].

В разных фармакопеях остаточные количества пестицидов, содержание радионуклидов, тяжелых металлов и микробиологическая чистота нормируются согласно требованиям общих фармакопейных статей (ОФС). В ГФ XIII и фармакопее США указаны также требования к хранению, упаковке и маркировке цветков ромашки аптечной со ссылкой на соответствующие ОФС [4 – 7].

Эфирное масло

ЕФ и БФ содержит ФС на эфирное масло ромашки. Его получают дистилляцией из свежих или высушенных корзинок ромашки аптечной. Согласно фармакопейному определению, эфирное масло ромашки представляет собой прозрачную вязкую жидкость интенсивно синего цвета с сильным характерным запахом. Выделяют два типа эфирного масла: первое богато оксидами бисаболола, второе – (–)- α -бисабололом. Подлинность определяют методом ТСХ в условиях, аналогичных определению эфирных масел в ЛРС. Для количественного определения используют метод ГЖХ [4, 5].

Жидкий экстракт ромашки

ФС на жидкий экстракт ромашки содержат ЕФ и БФ. Его стандартизируют по содержанию синего эфирного масла (не менее 0,30%). Жидкий экстракт получают подходящим способом, используя смесь 2,5 объемных частей 10 % аммиака, 47,5 объемных частей воды и 50 объемных частей спирта этилового 96% [4, 5].

Показатели качества жидкого экстракта цветков ромашки представлены в таблице 4 [4, 5].

The residual quantity of pesticides, radionuclides, heavy metals and microbiological purity is to be standardized according to the requirements of general monographs (GM). The requirements for storage, packaging and labeling of chamomile flowers are also specified in the relevant GM of SP XIII and the USP [4 – 7].

Essential oil

The EP and BP contain monographs upon chamomile essential oil. It is obtained by distillation from fresh or dried flower capitula of chamomile. According to pharmacopeial definition chamomile essential oil is a clear, viscous liquid of intense blue color with intense characteristic odor. There are two types of essential oil: the first is rich in bisabolol oxides, the second is rich in (–)- α -bisabolol. The identification is performed with TLC under conditions similar to the identification of essential oils in MPRM. GLC method is used for the quantitative analysis [4, 5].

Chamomile liquid extract

The EF and the BF contain monographs upon chamomile liquid extract. It is standardized by the content of a blue essential oil (at least 0.30%). The liquid extract is obtained by a most appropriate way using 10% of ammonium, 47.5 volume parts of water and 50 volume parts of ethanol 96% [4, 5].

Quality parameters for chamomile liquid extract are shown in the table 4 [4, 5].

**Таблица 4 – Стандартизация жидкого экстракта ромашки
в Европейской и Британской фармакопеях**
**Table 4 – Chamomile liquid extract standardization
in the European and British pharmacopoeias**

Показатель / Parameter	Требования / Requirements
Описание / Characters	1. Внешний вид: коричневатая прозрачная жидкость с характерным сильным запахом и горьким вкусом / Appearance: brownish, clear liquid. Intense characteristic odour and characteristic bitter taste.
	2. Растворимость: смешивается с водой и 96% этанолом с образованием помутнения, растворим в этаноле 50% / Solubility: miscible with water and with ethanol (96 per cent) with development of turbidity, soluble in ethanol (50 percent V/V).
Подлинность / Identification	1. <i>Определение эфирных масел методом ТСХ</i> / Identification of essential oils by TLC.
	2. Определение органических кислот и флавоноидов методом ТСХ (система: муравьиная кислота безводная – уксусная кислота ледяная – вода – этилацетат (7,5:7,5:18:67); раствор сравнения содержит хлорогеновую кислоту, гиперозид, рутин; обработка раствором дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира) / Identification of organic acids and flavonoids by TLC (mobile phase: anhydrous formic acid – glacial acetic acid – water – ethyl acetate 7.5:7.5:18:67; reference solution contains chlorogenic acid, hyperoside and rutin; treatment with solution of diphenylboric acid aminoethyl ester).
Испытания / Tests	1. Этанол: от 38 до 53% / Ethanol: 38 per cent V/V to 53 per cent V/V.
	2. Сухой остаток: не менее 12,0% / Dry residue: minimum 12.0 per cent.
Количественное определение / Assay	Эфирное масло: дистилляция (масса навески 20,0 г, время перегонки 3 ч) / Essential oil: distillation (sample weight 20.0 g, distillation time 3 h).

ТСХ для определения компонентов эфирного масла проводят по методике, аналогичной для ЛРС в ЕФ и БФ. Вместо хамазулена в качестве стандарта используют гваязулен. Эфирное масло экстрагируют из экстракта пентаном, который выпаривают досуха, растворяя остаток в толуоле [4, 5].

Заключение. ФС на цветки ромашки аптечной присутствуют в Европейской и Британской фармакопеях, фармакопее США и Государственной фармакопее XIII издания. Европейская и Британская фармакопеи содержат также ФС на эфирное масло и жидкий экстракт ромашки, при этом их требования совпадают.

The TLC to identify the essential oil constituents is performed according to the methodic similar to monographs in the EF and BF. Instead of chamazulene, a guaiazulene reference standard is used. The essential oil is extracted with pentane which is evaporated to dryness and the residue is then dissolved in toluene [4, 5].

Conclusion. There are monographs about Chamomile flowers in the European, British Pharmacopoeias, in United States Pharmacopoeia, and State Pharmacopoeia XIII. The European and British Pharmacopoeias also contain monographs upon the essential oil and liquid extract of chamomile flowers, and their requirements are the same.

Проведенный аналитический обзор позволил выявить некоторые отличия в подходах к стандартизации цветков ромашки аптечной в фармакопеях разных стран.

В целом, ГФ XIII содержит более подробное по сравнению с остальными проанализированными фармакопеями описание диагностических признаков целого, измельченного ЛРС и порошка, включая микрофотографии образцов. Это относится и к показателю «Посторонние примеси» ГФ XIII.

Некоторые отличия в подходах к определению БАВ, объясняются, по-видимому, разнообразием химического состава цветков ромашки аптечной [1, 2, 10]. Так, согласно ГФ XIII, основной группой БАВ для идентификации данного ЛРС являются флавоноиды, в остальных фармакопеях – эфирное масло. При этом состав анализируемых компонентов эфирного масла имеет отличия между Европейской и Британской фармакопеями и фармакопеей США.

Подходы к количественному определению БАВ в проанализированных фармакопеях также имеют сходство и различия. Так, во всех ФС в цветках ромашки аптечной определяют содержание эфирного масла методом дистилляции. В фармакопее США регламентировано также содержание компонента эфирного масла – бисаболола, которое определяют методом ГЖХ.

Согласно ГФ XIII, цветки ромашки аптечной стандартизуют также по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на рутин. В остальных фармакопеях для данного ЛРС регламентировано содержание индивидуального соединения – апигенин-7-гликозида, определяемое методом ВЭЖХ. Согласно данным литературы, апигенин и его производные являются основными флавоноидами цветков ромашки.

This analytical review has identified some differences in the approaches to the chamomile flowers standardization in Pharmacopoeias of different countries.

In general, SF XIII has more detailed compared to the other pharmacopoeias diagnostic signs description of the whole, crushed and powder medicinal plant raw material, including sample microphotography. This also belongs to the “foreign matter” parameter in SF XIII.

Some differences in BAS identification approaches could be apparently explained by the diversity of chamomile flowers chemical composition [1, 2, 10]. Thus, according to SP XIII the main groups of biologically active substances identified are the flavonoids, while in the other pharmacopoeias the main constituent is the essential oil. And the composition of essential oil constituents differs in the European, British Pharmacopoeias, and Pharmacopoeia of the United States.

Biologically active substances quantitative analysis approaches in the pharmacopoeias analyzed have differences and similarities. Thus, in all of the monographs the essential oil content is determined by the distillation method. In the United States Pharmacopoeia bisabolol content is regulated. The content is determined by the GLC method.

According to SF XIII the chamomile flowers are standardized upon the sum of flavonoids in terms of rutin. In the other pharmacopoeias the content of individual constituent apigenin-7-glycoside is determined by HPLC. According to the literature, apigenin and its derivatives are the main flavonoids of chamomile flowers.

Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, для цветков ромашки нормируется только в ГФ XIII.

Таким образом, наибольшие различия в показателях качества цветков ромашки аптечной имеют ГФ XIII и зарубежные фармакопеи. ГФ XIII содержит более подробное описание диагностических признаков данного ЛРС и примесей в нем. В зарубежных фармакопеях имеет место тенденция к количественному определению индивидуальных соединений, в то время как в ГФ XIII цветки ромашки аптечной стандартизуют по сумме БАВ.

Библиографический список

1. Franke R., Schilcher H. Chamomile: Industrial Profiles. Florida: CRC Press, 2005. 304 p.
2. Fleming T. Physician's Desk Reference for Herbal Medicines. Montvale: Medical Economics Company, 2000. P. 331–335.
3. Chamomile. URL: <http://www.koop-phyto.org/en/medicinal-plants/chamomile.php> (дата обращения: 10.05.2017).
4. European Pharmacopoeia 9.0, Vol. I. EDQM, 2017. P. 1431–1436.
5. British Pharmacopoeia 2017, Vol. IV. Matricaria Flower. Matricaria Liquid Extract Matricaria oil. Health & Medicine, 2017.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание. Том 3. Ромашки аптечной цветки. М., 2015. С. 612–623. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3_html/HTML/#612/z (дата обращения: 28.04.2017).
7. United States Pharmacopoeia 40 – the National Formulary 35, Vol. 1. Chamomile. United Book Press, 2017. P. 6881–6883.
8. Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition. 2011. 2319 p.
9. Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition. 2007. 1654 p.
10. Duke J. A. Handbook of medicinal herbs, 2nd ed. Florida: CRC Press, 2002. P. 174 – 176.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The content of water soluble extractive substances is determined only in SF XIII.

Thus the greatest differences between the chamomile flowers parameters have SF XIII and the foreign pharmacopoeias. SF XIII has the most detailed description of diagnostic signs of the medicinal plant raw material and the impurities in it. For the foreign pharmacopoeias there is a tendency to the quantitative analysis of the individual substances while in SF XIII chamomile flowers are standardized upon a sum of biologically active substances.

References

1. Franke R., Schilcher H. Chamomile: Industrial Profiles. Florida: CRC Press, 2005. 304 p.
2. Fleming T. Physician's Desk Reference for Herbal Medicines. Montvale: Medical Economics Company, 2000. P. 331 – 335.
3. Chamomile. URL: <http://www.koop-phyto.org/en/medicinal-plants/chamomile.php> (date of access: 10.05.2017).
4. European Pharmacopoeia 9.0, Vol. I. EDQM, 2017. P. 1431 – 1436.
5. British Pharmacopoeia 2017, Vol. IV. Matricaria Flower. Matricaria Liquid Extract Matricaria oil. Health & Medicine, 2017.
6. Gosudarstvennaya farmakopeya rossijskoj federacii XIII izdanie. Tom 3 [State Pharmacopoeia of the XIII edition. Vol. 3]. Romashki aptechnoj cvetki [Matricaria recutita flowers]. Moskva [Moscow], 2015. P. 612 – 623. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/# (date of access – 28.04.2017). (in Russ.)
7. United States Pharmacopoeia 40 – the National Formulary 35, Vol. 1. Chamomile. United Book Press, 2017. P. 6881 – 6883.
8. Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition. 2011. 2319 p.
9. Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition. 2007. 1654 p.
10. Duke J. A. Handbook of medicinal herbs, 2nd ed. Florida: CRC Press, 2002. P. 174 – 176.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

* * *

Загорулько Елена Юрьевна – аспирант кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФА (автор для корреспонденции), Россия, г. Санкт-Петербург. Область научных интересов: технология фитопрепаратов, технология готовых лекарственных средств, вопросы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. ORCID: 0000-0003-0103-3560. E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com

Ожигова Мария Георгиевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФА, Россия, г. Санкт-Петербург. Область научных интересов: технология фитопрепаратов, технология готовых лекарственных средств.

Для цитирования: Загорулько Е.Ю., Ожигова М.Г. ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ЦВЕТКОВ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ (*CHAMOMILLAE RECUTITA FLORES*) В РОССИЙСКОЙ И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЯХ. *Фармация и фармакология*. 2017;5(2):135-149. DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-135-149

Поступила в редакцию: 16.02.2017

Принята к печати: 20.03.2017

* * *

Zagorulko Elena Yurievna – postgraduate student at the Department of Industrial Drug Technology, the SPCPA (author for correspondence). Research interests: phytopreparations technology, technology of drugs, the standardization of medicinal plant raw materials and herbal drugs. ORCID: 0000-0003-0103-3560. E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com

Ozhigova Maria Georgievna – Candidate of Sciences (Pharmacy), Associate Professor at the Department of Industrial Drug Technology, the SPCPA. Research interests: phytopreparations technology, technology of drugs.

For citation: Zagorulko E.Y., Ozhigova M.G. APPROACHES TO THE STANDARDIZATION OF THE CHAMOMILE FLOWERS (*CHAMOMILLAE RECUTITA FLORES*) IN THE RUSSIAN AND FOREIGN PHARMACOPOEIAS. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(2):135-149. (In Russ.) DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-135-149

Received: 16.02.2017

Accepted for publication: 20.03.2017