

УДК 547.918:543.42:615.074

DOI 10.29039/2413-1725-2024-10-1-316-322

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА БРОНХОФИТОЛ ПЛЮЩ

Яковишин Л. А.¹, Гришкова В. И.²

¹ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», Севастополь, Россия

²Институт биохимических технологий, экологии и фармации (структурное подразделение)

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь,

Республика Крым, Россия

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Из сиропа Бронхофитол плющ выделены тритерпеновые гликозиды, среди которых методом ТСХ идентифицированы 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид и 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозидовый эфир хедерагенина, а также 3-*O*-сульфат и 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид олеаноловой кислоты. Среди гликозидов доминируют гликозиды хедерагенина. Установлена схожесть ИК-спектров сиропов Бронхофитол плющ, Проспан и Плющ при кашле Эвалар.

Ключевые слова: тритерпеновые сапонины, плющ обыкновенный, Бронхофитол[®] плющ, α -хедерин, β -хедерин, хедерасопонин С, ТСХ, ИК-Фурье-спектроскопия.

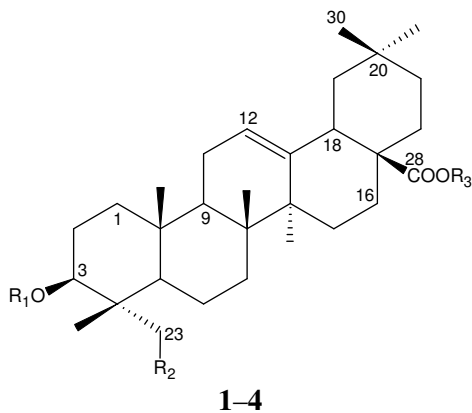
ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные средства, содержащие экстракты листьев плюща обыкновенного (вьющегося) *Hedera helix* L. (семейство Araliaceae Juss.), обладают отхаркивающим, муколитическим и бронхоспазмолитическим действием [1–4]. Это является причиной их широкого применения при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся вязкой и трудноотделяемой мокротой [2–4]. Известно, что листья плюща обыкновенного содержат различные тритерпеновые гликозиды [1, 5]. Среди них преобладает сапонин 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозид хедерагенина (хедерасопонин С, гедерасопонин С, хедеракозид С, гедеракозид С; рис. 1).

Недавно на российском фармацевтическом рынке появилось лекарственное средство Бронхофитол[®] плющ сироп [6, 7]. Активным компонентом препарата является сухой экстракт листьев плюща обыкновенного. Для получения субстанции экстрагирование из листьев плюща проводится смесью 30 % этанола (по массе). В качестве вспомогательных веществ препарат содержит сорбитол жидкий (некристаллизующийся), ксантановую камедь, сорбат калия, лимонную кислоту безводную и воду очищенную [7]. Препарат обладает отхаркивающим действием и применяется при кашле, сопровождающемся трудноотделяемой мокротой [6, 7].

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА БРОНХОФИТОЛ ПЛЮЩ

Данная статья посвящена анализу препарата методами ТСХ и ИК-спектроскопии и его сравнению с другими лекарственными средствами на основе листьев плюща обыкновенного.



Соединение	R ₁	R ₂	R ₃
1	$\text{O}_3\text{S}\rightarrow$	H	H
2	Rhap α -(1 \rightarrow 2)-Arap α \rightarrow	H	H
3	Rhap α -(1 \rightarrow 2)-Arap α \rightarrow	OH	H
4	Rhap α -(1 \rightarrow 2)-Arap α \rightarrow	OH	$\leftarrow\beta\text{Glc}p-(6\leftarrow 1)-\beta\text{Glc}p-(4\leftarrow 1)-\alpha\text{Rhap}$

Рис. 1. Строение тритерпеновых гликозидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали образец лекарственного препарата Бронхофитол® плющ сироп, флакон 100 мл (производитель АО «Фитофарм Кленка», Польша; регистрационный номер № ЛП-007123).

Извлечение и ТСХ-анализ тритерпеновых гликозидов. К 1 мл лекарственного препарата добавляли 1 мл *n*-бутанола, предварительно насыщенного водой. Смесь перемешивали в течение 20 мин и оставляли для расслоения жидкостей. Экстракцию проводили при 50 °С. Верхний (водно-бутанольный) слой отделяли и анализировали на наличие тритерпеновых гликозидов методом восходящей ТСХ.

ТСХ проводили на высокоэффективных пластинках «Sorbfil» марки ПТСХ-П-В-УФ-254 с размером частиц силикагеля 8–12 мкм (тип сорбента СТХ-1ВЭ) («Сорбполимер», Россия). Длина пластинок 10 см. На пластинки наносили по 0,02 мл экстракта. Экстракты и образцы гликозидов известного строения наносили на одну и ту же пластинку для ТСХ. Для элюирования использовали систему растворителей CHCl₃–CH₃OH–25 % водный NH₃ (100:40:4 по объему). Элюирование двукратное. Величина R_f соединения **1** составляет 0,70, гликозида **2** – 0,66,

гликозида **3** – 0,61, а гликозида **4** – 0,07 (для трех параллельных экспериментов; погрешность определения $R_f \pm 0,01-0,03$).

Сапонины в экстракте идентифицировали с заведомыми образцами тритерпеновых гликозидов известного строения [8–10]. Детектирование сапонинов на пластиках осуществляли 0,2 % раствором *para*-оксибензальдегида в 1 М растворе серной кислоты [11]. Пластины после обработки реагентом нагревали до 100 °С при помощи устройства для сушки пластин УСП-1М («Имид», Россия).

ИК-Фурье-спектроскопия. Лекарственный препарат для съемки ИК-спектров использовали без предварительной подготовки. Спектры получены на ИК-Фурье-спектрометре ФТ-801 («СИМЕКС», Россия). Съемку спектров осуществляли в специальной жидкостной приставке (регулируемом жидкостном конденсоре) («СИМЕКС», Россия). Спектры получены в области 4000–550 см⁻¹ (спектральное разрешение 4 см⁻¹; 50 сканов). Для работы со спектрометром использовали программу ZaIR 3.5 («СИМЕКС», Россия).

ИК-спектр препарата Бронхофитол® плющ сироп (ν , см⁻¹): 3410 (ОН), 2944 (СН), 2898 (СН), 2830 (СН), 1648 (Н–О–Н, С=О, С=C), 1517 (СОО⁻), 1420 (СН, СОО⁻), 1213 (СН), 1130 (С–О–С, С–ОН), 1083 (С–О–С, С–ОН), 1032 (С–О–С, С–ОН), 915 (моносахаридное кольцо), 692 (Н–О–Н, ОН).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хроматографический анализ. Сумму тритерпеновых сапонинов из лекарственного препарата извлекали *n*-бутанолом, насыщенным водой. Сапонины в полученном экстракте анализировали восходящей ТСХ.

Соединения **1** и **2** были идентифицированы по своей хроматографической подвижности и розовому цвету зон с образцами 3-*O*-сульфата и 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозидо олеаноловой кислоты (β -хедерина, β -гедерина) соответственно (рис. 1). Ярко-розовые зоны сульфата олеаноловой кислоты на хроматограммах проявлялись в первую очередь.

Тритерпеновые гликозиды **3** и **4** на хроматограммах дают сине-фиолетовые зоны. Сапонин **3** идентичен по своей хроматографической подвижности 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозиду хедерагенина (α -хедерину, α -гедерину), а **4** – 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1→4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1→6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозиду хедерагенина (хедерасапонины С). Гликозиды **3** и **4**, агликоном которых выступает хедерагенин, преобладают. При этом основным тритерпеновым сапонином препарата является гликозид **4**. Этот же тритерпеновый гликозид доминирует в ряде других лекарственных средств и биологически активных добавках на основе плюща обыкновенного [12–14].

ИК-спектроскопический анализ препарата. В ИК-спектре препарата (рис. 2, спектр 1) наиболее интенсивная полоса поглощения найдена при 3410 см⁻¹. Она отвечает валентным колебаниям О–Н-связей органических компонентов препарата и воды.

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА БРОНХОФИТОЛ ПЛЮЩ

Полосы поглощения связей С–Н найдены при 2944, 2898 и 2830 см^{-1} (валентные колебания). Полосы поглощения деформационных колебаний этих связей наблюдаются при 1420 и 1213 см^{-1} .

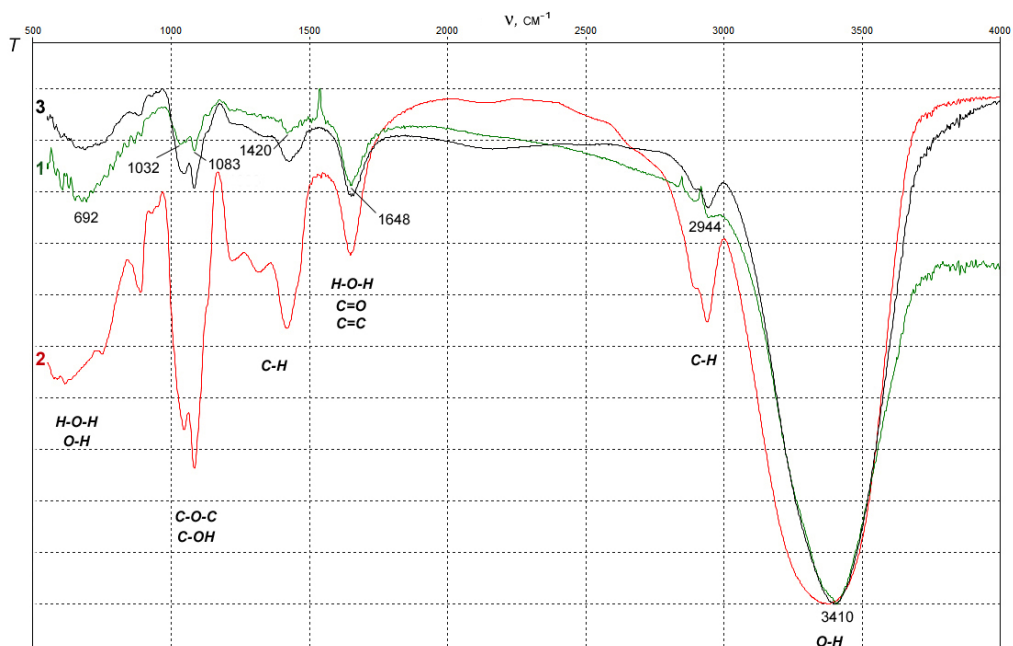


Рис. 2. ИК-спектры сиропов Бронхофитол плющ (спектр 1), Проспан (спектр 2) и Плющ при кашле Эвалар (спектр 3).

Полоса поглощения при 1648 см^{-1} в ИК-спектре сиропа Бронхофитол отнесена к деформационным колебаниям молекул воды и валентным колебаниям связей С=О и С=C. Поглощение неплоских деформационных колебаний ассоциированных связей О–Н органических компонентов препарата и вращательных колебаний молекул воды наблюдается в спектре в виде широкой полосы при 692 см^{-1} . Асимметричные и симметричные валентные колебания карбоксилат-аниона сорбата калия, входящего в состав препарата, имеют полосы поглощения при 1517 см^{-1} и 1420 см^{-1} соответственно.

Частоты полос поглощения валентных колебаний связей С–О в группах С–ОН и С–О–С равны 1130, 1083 и 1032 см^{-1} . Среди данных полос поглощения наибольшую интенсивность имеет полоса при 1083 см^{-1} , что также было обнаружено в ИК-спектре лекарственного средства на основе листьев плюща Проспан сироп (рис. 2, спектр 2), полученного в тех же условиях съемки [12, 13]. Для производства этого препарата в качестве экстрагента сапонинов плюща также используется 30 % раствор этанола [12]. Сиропа Бронхофитол и Проспан имеют близкий качественный состав [7, 12]. Кроме того, в ИК-спектре отечественной

биологически активной добавки к пище сиропе Плющ при кашле Эвалар полоса поглощения 1082 см^{-1} тоже отличается большей интенсивностью (рис. 2, спектр 3) [14]. Таким образом, сиропы Бронхофитол плющ, Проспан и Плющ при кашле Эвалар имеют схожие ИК-спектры.

Работа выполнена на оборудовании Севастопольского государственного университета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Из лекарственного препарата Бронхофитол плющ сироп выделена сумма тритерпеновых сапонинов. Методом ТСХ-анализа идентифицированы его основные тритерпеновые сапонины, среди которых наибольшее содержание установлено для 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозилового эфира хедерагенина (хедерасапонина С).
2. Показано, что основные полосы поглощения в ИК-спектрах сиропов Бронхофитол плющ, Проспан и Плющ при кашле Эвалар идентичны.

Список литературы

1. Hostettmann K. Saponins / K. Hostettmann, A. Marston. – Cambridge: Cambridge University Press, 1995. – 548 p.
2. Efficacy of dry extract of ivy leaves in the treatment of productive cough / Schönknecht K., Fal A.M., Mastalerz-Migas A. [et al.] // Wiad. Lek. – 2017. – Vol. 70, № 6 pt 1. – P. 1026–1033.
3. Орлова Н. В. Место фитотерапии в лечении острых инфекций верхних дыхательных путей / Н. В. Орлова // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 20. – С. 65–71.
4. Прожерина Ю. Место современных фитопрепаратов в терапии кашля / Ю. Прожерина // Ремедиум. – 2018. – № 10. – С. 17–19.
5. Triterpenoid saponins from the leaves of *Hedera helix* / R. Elias, A.M. Diaz Lanza, E. Vidal-Ollivier [et al.] // J. Nat. Prod. – 1991. – Vol. 54, № 1. – P. 98–103.
6. Бронхофитол® плющ [Электронный ресурс]. URL: <https://bronhofitol.ru> (дата обращения: 15.02.2024).
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бронхофитол® плющ сироп [Электронный ресурс]. URL: <https://bronhofitol.ru/media/docs/instruction.pdf> (дата обращения: 15.02.2024).
8. Тритерпеновые гликозиды *Hedera helix* I. Строение гликозидов L-1, L-2a, L-2b, L-3, L-4a, L-4b, L-6a, L-6b, L-6c, L-7a и L-7b из листьев плюща обыкновенного / В. И. Гришковец, А. Е. Кондратенко, Н. В. Толкачева [и др.] // Химия природ. соедин. – 1994. – № 6. – С. 742–746.
9. Тритерпеновые гликозиды *Hedera helix* III. Строение тритерпеновых сульфатов и их гликозидов / В. И. Гришковец, А. Е. Кондратенко, А. С. Шашков, В. Я. Чирва // Химия природ. соедин. – 1999. – № 1. – С. 87–90.
10. Тритерпеновые гликозиды *Hedera canariensis* I. Строение гликозидов L-A, L-B₁, L-B₂, L-C, L-D, L-E₁, L-G₁, L-G₂, L-G₃, L-G₄, L-H₁, L-H₂ и L-I₁ из листьев *Hedera canariensis* / В. И. Гришковец, Д. Ю. Сидоров, Л. А. Яковишин [и др.] // Химия природ. соедин. – 1996. – № 3. – С. 377–383.
11. Яковишин Л. А. Детектирующие реагенты для ТСХ тритерпеновых гликозидов / Л. А. Яковишин // Химия природ. соедин. – 2003. – № 5. – С. 419–420.
12. Инструкция по применению препарата Проспан® [Электронный ресурс]. URL: https://proprospan.ru/assets/content/images/syrop_instrukciya.pdf (дата обращения: 27.02.2024).

13. Лекарственные препараты на основе плюща: ИК-Фурье-спектроскопический анализ / Л. А. Яковичин, П. И. Бажан, В. Д. Ратников, В. И. Гришконец // Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2019. – Т. 5 (71), № 3. – С. 259–267.
14. Тритерпеновые сапонины биологически активной добавки к пище на основе плюща / Яковичин Л. А., Бажан П. И., Ратников В. Д., Гришконец В. И. // Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2019. – Т. 5 (71), № 4. – С. 296–304.

ANALYSIS OF THE MEDICINAL PREPARATION BRONCHOPHYTOL IVY

Yakovishin L. A.¹, Grishkovets V. I.²

¹*Sevastopol State University, Sevastopol, Russia*

²*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia*

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Drugs containing extracts of leaves of the common ivy *Hedera helix* L. (Araliaceae Juss.) have expectorant, mucolytic and bronchospasmolytic effects. This is the reason for their widespread use in acute and chronic diseases of the respiratory tract, accompanied by viscous and difficult to separate sputum. Common ivy leaves contain various triterpene glycosides.

The active component of the drug Bronchophytol[®] ivy syrup (manufactured by Fitofarm Klenka JSC, Poland) is dry extract of ivy leaves. The following excipients are used: liquid sorbitol (non-crystallizing), xanthan gum, potassium sorbate, anhydrous citric acid and purified water. The drug has an expectorant effect and is used for coughs accompanied by difficult to separate sputum.

Triterpene saponins extracted from Bronchophytol ivy syrup by water-saturated *n*-butanol. The obtained extract was analyzed by TLC. The triterpene glycosides were identified using authentic specimens. The following glycosides of the drug were identified by TLC: 3-*O*-sulfate and 3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-arabinopyranoside of oleanolic acid (β -hederin), and 3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-arabinopyranoside (α -hederin) and 3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-arabinopyranosyl-28-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-glucopyranoside of hederagenin (hederasaponin C). Hederasaponin C is dominant triterpene glycoside.

Analysis of the drug Bronchophytol ivy by FT-IR spectroscopy method was carried out. It has been shown that the main absorption bands in the IR spectra of Bronchophytol ivy, Prospan and Ivy at cough Evalar syrups are identical.

Keywords: triterpene saponins, common ivy, Bronchofitol[®] ivy, α -hederin, β -hederin, hederasaponin C, TLC, FT-IR spectroscopy.

References

1. Hostettmann K., Marston A., *Saponins*, 548 p. (Cambridge University Press, Cambridge, 1995).
2. Schönknecht K., Fal A.M., Mastalerz-Migas A., Joachimiak M., Doniec Z., Efficacy of dry extract of ivy leaves in the treatment of productive cough, *Wiad. Lek.*, **70** (6 pt 1), 1026 (2017).
3. Orlova N. V., The place of phytotherapy in the treatment of acute upper respiratory tract infections, *Meditsinskiy Sovet*, **16** (20), 65 (2022). (In Russ.).
4. Prozherina J., The role of modern herbal remedies in the management of cough, *Remedium*, 10, 17 (2018). (in Russ.).
5. Elias R., Diaz Lanza A. M., Vidal-Ollivier E., Balansard G., Faure R., Babadjamian A., Triterpenoid saponins from the leaves of *Hedera helix*, *J. Nat. Prod.*, **54** (1), 98 (1991).
6. *Bronchofitol*[®] ivy, <https://bronchofitol.ru> (Accessed February 15, 2024). (in Russ.).
7. *Instructions for the medical use of the medicinal preparation Bronchofitol*[®] ivy syrup, <https://bronchofitol.ru/media/docs/instruction.pdf> (Accessed February 15, 2024). (in Russ.).
8. Grishkovets V. I., Kondratenko A. E., Tolkacheva N. V., Shashkov A. S., Chirva V. Ya., Triterpene glycosides of *Hedera helix* I. The structures of glycosides L-1, L-2a, L-2b, L-3, L-4a, L-4b, L-6a, L-6b, L-6c, L-7a, and L-7b from the leaves of common ivy, *Khim. Prirod. Soedin.*, **6**, 742 (1994). (in Russ.).
9. Grishkovets V. I., Kondratenko A. E., Shashkov A. S., Chirva V. Ya., Triterpene glycosides of *Hedera helix* III. Structure of the triterpene sulfates and their glycosides, *Khim. Prirod. Soedin.*, **1**, 87 (1999). (in Russ.).
10. Grishkovets V. I., Sidorov D. Yu., Yakovishin L. A., Arnautov N. N., Shashkov A. S., Chirva V. Ya., Triterpene glycosides of *Hedera canariensis* I. Structures of glycosides L-A, L-B₁, L-B₂, L-C, L-D, L-E₁, L-G₁, L-G₂, L-G₃, L-G₄, L-H₁, L-H₂, and L-I₁ from the leaves of *Hedera canariensis*, *Khim. Prirod. Soedin.*, **3**, 377 (1996). (in Russ.).
11. Yakovishin L. A., Developers for TLC of triterpene glycosides, *Khim. Prirod. Soedin.*, **5**, 419 (2003). (in Russ.).
12. *Instructions for the use of the drug Prospan*[®], https://proprospan.ru/assets/content/images/syrop_instrukciya.pdf (Accessed February 27, 2024). (in Russ.).
13. Yakovishin L. A., Bazhan P. I., Ratnikov V. D., Grishkovets V. I., Ivy-containing drugs: FT-IR spectroscopy analysis, *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **5** (3), 259 (2019). (in Russ.).
14. Yakovishin L. A., Bazhan P. I., Ratnikov V. D., Grishkovets V. I., Triterpene saponins of biologically active food additive based on ivy, *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **5** (4), 296 (2019). (in Russ.).