**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Боярышника плоды**  **ФС**

***Crataegi fructus* Взамен ГФ XI, вып. 2, ст. 32**

 **(изм. № 3 от 10.02.1999)**

Собранные в фазу полного созревания и высушенные плоды дикорастущих и культивируемых кустарников или небольших деревьев различных видов боярышника *(Crataegus)*: боярышника сглаженного - *C. laevigata (Poir.) DC*. (боярышника колючего - C. oxyacantha sensu Pojark.), боярышника Королькова - *С. korolkovii L., Henry* (боярышника алтайского – *C. altaica (Lond.) Lange*), боярышника желтого - *С. chlorocarpa Lenne et* *C. koch* (боярышника алтайского - *C. altaica (Lond.) Lange*), боярышника даурского - *С. dahurica Koehne ex Schneid.,* боярышника однопестичного - *С. monogina Jacq.,* боярышника германского - *С. alemanniensis Cin.,* боярышника пятипестичного *- С. pentagyna Waldst. et Kit.,* боярышника восточно-балтийского - *С. orientobaltica Cin.,* боярышника отогнуточашелистикового - *С. curvisepala Lindm*., боярышника курземского - *С. х curonica Cin.,* боярышника даугавского - *С. х dunensis Cin*., сем. розоцветных - *Rosaceae.*

ПОДЛИННОСТЬ

***Внешние признаки.*** *Цельное сырье.*Плоды яблокообразные, от шаровидной до эллипсоидальной формы, твердые, морщинистые, длиной 6 - 14 мм, шириной 5 - 11 мм, сверху с кольцевой оторочкой, образованной ссохшимися чашелистиками. В мякоти плода находятся 1 - 5 деревянистых косточек, имеющих неправильную треугольную, овальную или сжатую с боков форму. Поверхность косточек ямчато-морщинистая или бороздчатая по спинке. Цвет плодов от желто-оранжевого и коричневато-красного до темно-коричневого или черного, иногда с беловатым налетом выкристаллизовавшегося сахара. Запах отсутствует. Вкус водного извлечения сладковатый.

Отличительные признаки плодов боярышника различных видов приведены в таблице.

*Порошок.*Смесь частиц околоплодника и косточек плодов, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм. Цвет от желто-оранжевого и коричневато-красного до коричневого с черными и коричневатыми вкраплениями, иногда с беловатым налетом выкристаллизовавшегося сахара. Запах отсутствует. Вкус водного извлечения сладковатый.

***Микроскопические признаки.*** *Цельное сырье.* При рассмотрении микропрепаратов эпидермиса плода с поверхности должны быть видны 4 - 6‑угольные клетки с равномерно утолщенными стенками и желто-коричневым содержимым. На поверхности эпидермиса редкие одиночные одноклеточные, слегка извилистые, на концах заостренные, толстостенные волоски. На кусочках оторочки плода волоски многочисленные, одноклеточные, со вздутиями, притупленные у верхушки и расширенные у основания, с тонкими стенками и коричневатым содержимым. Мякоть плода состоит из клеток округлой или овальной формы, содержащих хромопласты оранжево-красного или коричневато-желтого цвета, мелкие друзы и призматические кристаллы оксалата кальция. В мякоти плода проходят пучки, встречаются одиночные склереиды. Рядом с крупными пучками расположены группы каменистых клеток или одиночные каменистые клетки; кристаллы оксалата кальция местами образуют кристаллоносную обкладку.

**Характеристика плодов боярышника**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вид боярышника | Форма плода | Цвет плода | Чашелистики | Размер плода, мм | Цвет мякоти плода | Количество косточек | Форма косточек | Размер косточек, мм |
| длина | ширина | дли-на | ширина |
| Кроваво-красный | Почти шаровидная или коротко-эллипсоидальная | Темно-красный (коричневато-красный) | Продолговато-треугольные, цельные или с 1-2 зубцами с каждой стороны | От 7 до 10 | От 7 до 9 | Желтоватый | (2) 3-4 (5) | Неправильная треугольная, с боков ямчатая | От 5 до 6 | От 3 до 4 |
| Сглаженный  | Почти шаровидная или коротко-эллипсоидальная | Коричневато-красный, коричневый или черный  | Широкотреугольные, отогнутые | От 5 до 9 | От 4 до 9 | То же | 2 (3) | Неправильная, со спинной стороны выпуклая, ребристая, с брюшной – плоская, бороздчатая | От 5 до 7 | От 4 до 6 |
| Королькова  | Почти шаровидная, несколько приплюснутая с полюсов | Янтарно-оранжевый (коричневато-оранжевый) | Треугольно-ланцетные, отогнутые | От 10 до 11 | От 7 до 9 | Желтовато-янтарный | 5 | Трехгранная, на брюшной стороне килеватая, с выпуклой гладкой или слегка бороздчатой спинкой, с боков – неглубоко ямчатая | От 5 до 6 | От 2 до 3 |
| Желтый  | Почти шаровидная или коротко-эллипсоидальная  | Оранжевый (коричневато-оранжевый) | Продолговато-треугольные, цельные или с 1-2 зубцами с каждой стороны | От 7 до 10  | От 7 до 9 | Желтоватый | (2) 3-4(5) | Неправильная треугольная, с боков ямчатая | От 5 до 6 | От 3 до 4 |
| Даурский  | Коротко-эллипсоидальная или почти шаровидная | Коричневато-красный или оранжево-коричневый | Ланцетные, узкие | От 5 до 8 | От 5 до 8 | То же | 3-4 | Трехгранная, с боков сильно сжатая, с брюшной стороны выемчатая | От 4 до 6 | От 2 до 3 |
| Однопестичный  | Коротко-эллипсоидальная или округлая | Темно-красный (коричневато-красный) | Треугольные, отогнутые | От 5 до 6 | От 4 до 6 | То же | 1 | Округлая | От 3 до 5 | От 3 до 4 |
| Германский | Коротко-эллипсоидальная, к основанию слегка суженная | Темно-красный | Ланцето-треугольные, отогнутые | От 6 до 8 | От 5 до 7 | То же | 1 | Эллипсоидная, на спинке едва заметно ямчатая, с брюшной стороны почти плоская, с боковых сторон косточки с глубокими бороздками | От 6 до 7 | От 4 до 5 |
| Пятипестичный  | Почти шаровидная или коротко-эллипсоидальная | Черный или пурпурно-черный с сизым налетом | Широкотреугольные с коротким остроконечием, прямостоящие | От 7 до 9 | От 6 до 7  | Красновато-коричневый | 5 (3-4) | Трехгранная, со спинной стороны слегка бороздчатая, с боков гладкая, с брюшной стороны - килеватые | От 6 до 7 | От 3 до 4 |
| Восточно-балтийский | Коротко-эллипсоидальная, к основанию слегка суженная | Темно-красный | Ланцето-треугольные, отогнутые | От 7 до 9 | От 5 до 7 | Желтоватый  | 1 | Эллипсоидная, на спинке едва заметно ямчатая, с брюшной стороны почти плоская, с боковых сторон косточки с глубокими бороздками | От 6 до 7 | От 4 до 5 |
| Отогнуточашелистиковый  | Продолговато-эллипсоидальнаяная или цилиндрическая | Темно-красный, нередко с зелеными пятнышками | Узкие продолговато-ланцетные, оттянутые в длинное остроконечие, отогнутые | От 9 до 13 | От 6 до 10 | Желтовато-оранжевый | 1 | Эллипсоидная, с боков ямчатая, с каждой стороны с одной бороздкой | От 7 до 8 | От 4 до 5 |
| Курземский | Эллипсоидальная или широкоэллипсоидальная | Темно-красный | Узкотреугольные, отогнутые | От 8 до 11 | От 6 до 9 | Желтоватый | 1-2 | У двухкосточковых плодов косточка эллипсоидальная, со спинки выпуклая неяснопродольно-бороздчатая на брюшной стороне плоская, ближе к краю с одной довольно глубокой бороздкой; у однокосточковых – косточка эллипсоидная, чуть приплюснутая с боков ближе к краю с каждой стороны с одной довольно глубокой бороздкой  | От 5 до 9 | От 4,5 до 6 |
| Даугавский | Продолговато-эллипсоидальная, удлиненная или эллипсоидальная, в нижней части слегка суженная | Темно-красный | Ланцетные, заостренные, горизонтально простертые или приподнято-оттопыренные, иногда отогнутые | От 8 до 11 | От 6 до 7 | Желтоватый | 1 | Эллипсоидальная, на спинке неяснопродольно-бороздчатая, с боков слегка приплюснутая, с каждой стороны (ближе к основанию) с одной бороздкой, на брюшной стороне почти гладкая | От 7 до 9 | От 4 до 5 |

*Порошок.* При рассмотрении микропрепаратов должны быть видны фрагменты эпидермиса плода, состоящего из 4-6-угольных клеток с равномерно утолщенными стенками и желто-коричневым содержимым; фрагменты ткани с каменистыми клетками и одиночные каменистые клетки; фрагменты волосков или целые волоски двух типов: одноклеточные, слегка извилистые, на концах заостренные, толстостенные и одноклеточные, со вздутиями, притупленные у верхушки и расширенные у основания, с тонкими стенками и коричневатым содержимым; фрагменты мякоти плода, состоящей из клеток, содержащих хромопласты оранжево-красного или коричневато-желтого цвета, мелкие друзы ипризматические кристаллы оксалата кальция; встречаются одиночные друзы и призматические кристаллы оксалата кальция.

a

б



1

2

3

5

4

Рисунок – Боярышника плоды.

1 – клетки эпидермиса (200×), 2 – фрагмент мякоти с хромопластами (90×), 3 – группа каменистых клеток (200×), 4 ‑ фрагмент волоска (200×), 5 – друза (a) и кристаллы (б) оксалата кальция (200×).

**Определение основных групп биологически активных веществ**

***Тонкослойная хроматография***

*Приготовление растворов.*

*Раствор для детектирования 1.* 1,0 г дифенилборилоксиэтиламина (дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира) растворяют в 100 мл спирта 96 %. Срок годности растворане более 3 мес при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

*Раствор для детектирования 2*. 5 мл полиэтиленгликоля 400 смешивают со 100 мл спирта 96 %. Срок годности растворане более 6 мес при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

 *Раствор стандартного образца (СО) гиперозида*. Около 0,0025 г СО гиперозида растворяют в 10 мл спирта 96 % и перемешивают. Срок годности растворане более 3 мес при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

 Около 1,0 г сырья, измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм, помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл спирта 96 %, нагревают с обратным холодильником на водяной бане при температуре 65 °С в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры полученное извлечение фильтруют через бумажный фильтр (испытуемый раствор).

На линию старта хроматографической пластинки со слоем силикагеля на алюминиевой подложке размером 10 × 10 см в виде полос длиной 10 мм, шириной не более 2 мм наносят 30 мкл испытуемого раствора и параллельно 2 мкл раствора СО гиперозида. Пластинку с нанесенными пробами сушат при комнатной температуре в течение 15 мин, помещают в камеру, предварительно насыщенную в течение не менее 40 мин смесью растворителей этилацетат – ацетон – толуол – муравьиная кислота безводная – вода (20:10:10:5:5), и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80 - 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей. Хроматограмму обрабатывают раствором для детектирования 1, сушат, затем обрабатывают раствором для детектирования 2 и сразу выдерживают в сушильном шкафу при 100-105 ºС в течение 1‑3 мин, просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме раствора СО гиперозида должна обнаруживаться зона адсорбции желтого, зеленовато-желтого, желто-зеленого или желто-оранжевого цвета.

На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться следующие зоны адсорбции: зона желтого, зеленовато-желтого, желто-зеленого или желто-оранжевого цвета на уровне зоны СО гиперозида, зона светло-синего или синего цвета выше уровня зоны СО гиперозида, допускается обнаружение зоны розово-фиолетового, желтого, желто-зеленого или желто-оранжевого цвета и зоны светло-синего цвета ниже уровня зоны СО гиперозида и других дополнительных зон.

ИСПЫТАНИЯ

**Влажность**. *Цельное сырье,* *порошок –* не более 14 %.

**Зола общая.** *Цельное сырье,* *порошок –* не более 3 %.

**Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте.** *Цельное сырье,* *порошок –* не более 1 %.

**Измельченность сырья.** *Порошок:* частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм, – не более 5 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм, – не более 5 %.

**Посторонние примеси**

***Подгоревшие плоды.*** *Цельное сырье* – не более 2 %.

***Плоды недозрелые (коричневато-зеленые).*** *Цельное сырье* – не более 1 %.

***Плоды, поврежденные вредителями, дробленые, отдельные косточки, веточки, плодоножки, в том числе отделенные при анализе.*** *Цельное сырье –* не более 5 %.

***Органическая примесь.*** *Цельное сырье –* не более 1 %.

***Минеральная примесь.*** *Цельное сырье, порошок –* не более 0,5 %.

**Примечание.** Плодами, поврежденными вредителями, считаются те плоды, у которых имеются явные повреждения наружных покровов и мякоти плода вредителями, а именно борозды, ходы, изъеденные участки и т.д.

**Тяжелые металлы.** В соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

**Радионуклиды.** В соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

**Остаточные количества пестицидов**. В соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** *Цельное сырье,* *порошок:* суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид – не менее 0,06 %.

В ходе анализа используют 3 колонки с полиамидным сорбентом: для получения испытуемого раствора, раствора сравнения и раствора СО гиперозида.

*Приготовление колонки:* 1,0 г полиамида для колоночной хроматографии помещают в стаканчик вместимостью 50 мл, приливают 30 мл воды, перемешивают и выливают через воронку в колонку диаметром 1,5 см и высотой 25 см. В нижнюю часть колонки предварительно помещают небольшой ватный тампон, смоченный водой. Колонку заполняют при открытом кране. Элюирование проводят со скоростью 4 мл/мин, не допуская обнажения поверхности сорбента. Толщина слоя жидкости над сорбентом должна быть не менее 4 - 5 мм.

*Приготовление раствора сравнения:* раствор сравнения получают аналогично элюату суммы флавоноидов путем пропускания 25 мл спирта
95 % через колонку в мерную колбу вместимостью 25 мл, объем раствора доводят спиртом 95 % до метки и перемешивают.

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм. Около 5,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в круглодонную колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл спирта 95 %, взвешивают с погрешностью ± 0,01 г, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры колбу вновь взвешивают и доводят до первоначального объема спиртом 95 %.

Содержимое колбы фильтруют через воронку диаметром 5 см с вложенным ватным тампоном толщиной не более 0,5 см, отбрасывая первые 15 мл фильтрата; 25 мл фильтрата переносят в круглодонную колбу со шлифом вместимостью 50 мл и упаривают досуха под вакуумом на ротационном испарителе. Сухой остаток дважды обрабатывают 10 мл горячего 10 % раствора натрия хлорида, каждый раз нагревая содержимое колбы на кипящей водяной бане в течение 2 мин. Раствор охлаждают, фильтруют через воронку с ватным тампоном, смоченным водой, на колонку с полиамидным сорбентом.

Колонку промывают 30 мл воды, из них 10 мл используют для промывания фильтра, который после этого убирают. Когда над сорбентом останется слой жидкости толщиной 7 - 10 мм, водный элюат отбрасывают. Элюирование суммы флавоноидов проводят 25 мл спирта 95 %, который добавляют в колонку постепенно, порциями по 5 мл. Первые порции элюата (бесцветные и прозрачные) собирают в градуированную пробирку вместимостью 10 мл, диаметром около 1 см. Когда элюат приобретет окраску и объем окрашенного элюата в пробирке достигнет 1 мл, мерную пробирку убирают (граница раздела бесцветного водного и окрашенного спиртового слоев элюата в пробирке хорошо различима визуально). Элюат из пробирки отбрасывают. Последующие порции элюата собирают в мерную колбу вместимостью 25 мл. Объем элюата в колбе доводят спиртом 95 % до метки и перемешивают (раствор А).

В мерную колбу вместимостью 10 мл переносят 2,0 мл раствора А и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки (раствор Б). Оптическую плотность раствора Б измеряют на спектрофотометре при длине волны 365 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм на фоне раствора сравнения.

Параллельно измеряют оптическую плотность элюата раствора СО гиперозида: 2,0 мл раствора СО гиперозида 0,1 % помещают в круглодонную колбу вместимостью 50 мл со шлифом и упаривают досуха под вакуумом. Содержимое колбы дважды обрабатывают 10 мл горячего натрия хлорида раствора 10 %, каждый раз нагревая содержимое колбы на водяной бане в течение 2 мин и сливают раствор на колонку с полиамидным сорбентом через воронку с ватным тампоном, смоченным водой. Элюат для измерения оптической плотности стандартного образца гиперозида получают аналогично элюату суммы флавоноидов.

Содержимое суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид и абсолютно сухое сырье в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{A ∙ a\_{0} ∙50 ∙2 ∙100 ∙100 ∙Р}{A\_{0} ∙a ∙\left(100-W\right)∙25 ∙50 ∙100},$$

где *А -* оптическая плотность элюата испытуемого раствора;

*А*0 - оптическая плотность элюата раствора СО гиперозида;

*а*0 - навеска СО гиперозида, г;

*а* - навеска сырья, г;

*Р –* содержание основного вещества в СО гиперозида, %;

*W* – влажность сырья, %.

**Упаковка, маркировка и транспортирование**. В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

**Хранение.** В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».