**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Золототысячника трава+Любистока лекарственного корневища и корни+Розмарина обыкновенного листья,** **таблетки** |  ФС |
|  *Centaurii herb+Levistici officinalis rhizomata et radices+Rosmarinus officinalis folia,* *tabulettae* |  Вводится впервые |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Золототысячника трава+Любистока лекарственного корневища и корни+Розмарина обыкновенного листья, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 34 % и не более 166 % суммы полифенолов в пересчете на пирогаллол от заявленного количества.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

***Микроскопические признаки***

В химический стакан помещают 3 таблетки препарата, смывают водой оболочку. Затем к освобожденным от оболочки таблеткам прибавляют 25 мл воды и оставляют до полного разрушения. Распавшиеся таблетки в виде взвеси переносят на сито с размером отверстий 0,25 мм и промывают водой.

При рассмотрении микропрепаратов должны быть видны:

- фрагменты листовой пластинки с эпидермисом, состоящим из клеток с извилистыми стенками, складчатой кутикулой и устьицами анизоцитного типа; фрагменты эпидермиса лепестков с прямоугольно-вытянутыми клетками с извилистыми стенками и со складчатой кутикулой; фрагменты эпидермиса стебля с прямоугольными вытянутыми клетками эпидермиса с прямыми стенками; фрагменты мезофилла с мелкими одиночными призматическими кристаллами и мелкими друзами оксалата кальция, фрагменты склеренхимных волокон и узких сосудов с окаймленными порами, а также фрагменты спиральных и сетчатых сосудов (золототысячника трава, рис. 1);

- фрагменты толстостенных прямоугольных клеток перидермы, фрагменты паренхимы с эфирномасличными каналами, фрагменты сетчатых и лестничных сосудов, простые, округлые или яйцевидные крахмальные зерна (любистока лекарственного корни, рис.2);

 - фрагменты многоугольных клеток эпидермиса с прямыми или слегка извилистыми четковидноутолщенными стенками, покрытые толстой кутикулой; фрагменты устьиц диацитного типа; волоски 2 типов: простые, одноклеточные, конические и многоклеточные, разветвленные, а также головчатые волоски с короткой одноклеточной ножкой и одно-, двухклеточной шаровидной головкой; фрагменты эпидермиса с эфирномасличные железки, состоящими из одноклеточной короткой ножки и головкой с 8-ми радиально расположенными выделительными клетками; фрагменты гиподермы, представленной крупными клетками с извилистыми и с четковидноутолщенными стенками (розмарина лекарственного листья, рис. 3).



Рисунок 1 – Золототысячника трава

1 – фрагмент листа: a – клетки эпидермиса с извилистыми стенками, б – складчатая кутикула, в – сосочковидные выросты по краю листа, г – устьица анизоцитного типа (200×), 2 – фрагмент эпидермиса венчика со складчатой кутикулой (200×), 3 – фрагмент эпидермиса наружной стороны чашелистика с устьицами анизоцитного типа (200×).



Рисунок 2 – Любистока лекарственного корневища и корни

6

1 – фрагмент поперечного среза: а – пробка, б – эфирномасличный канал (200×); 2 – фрагмент продольного среза: эфирномасличный канал (400×); 3 – сетчатые и лестничные сосуды (400×); 4 – крахмальные зерна (200×).



Рисунок 3 - Розмарина лекарственного листья

1 – фрагмент нижнего эпидермиса с устьицами диацитного типа (200×); 2 – гиподерма с извилистыми четковидноутолщенными стенками (400×); 3 – многоклеточный, разветвленный волосок (400×); 4 – головчатые волоски (400×); 5 – эфирномасличная железка (вид с боку) (400×).

***Тонкослойная хроматография***

*1. Определение фенольных соединений*

*Приготовление растворов*

*Раствор стандартного образца рутина*. 0,01 г стандартного образца (СО) рутина растворяют в 10 мл метанола и перемешивают.

Срок годности раствора не более 5 сут, в защищенном от света месте.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную содержанию около 140 мг золототысячника травы, около 140 мг любистока лекарственного корневища и корни, около 140 мг розмарина обыкновенного листья помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10,0 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. 1 мл надосадочной жидкости фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм во флакон из темного стекла.

Срок годности раствора не более 5 сут, в защищенном от света месте.

*Реактив для детектирования*. Анисового альдегида раствор уксуснокислый в этаноле.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля 60 F254 в виде полос длиной 10 мм и шириной 2 мм наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора СО рутина. Пластинку с нанесенными пробами сушат в течение 5 мин, помещают в камеру, предварительно насыщенную смесью растворителей этилацетат–уксусная кислота–вода (69:16:16) в течение не менее 1 ч, 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. Пластинку обрабатывают анисового альдегида раствором уксуснокислым в этаноле, выдерживают при температуре 110-115°С в течение 7 мин и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме раствора СО рутина должна обнаруживаться зона адсорбции желто-коричневого или коричневого цвета.

 На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции коричневого цвета над линией старта, выше нее зона адсорбции желто-коричневого или коричневого цвета, над ней зона адсорбции желто-коричневого или коричневого цвета на уровне зоны адсорбции СО рутина, чуть выше зона адсорбции желто-коричневого или коричневого цвета; допускается обнаружение других зон адсорбции.

*2. Эфирные масла*

*Приготовление растворов*

*Подвижная фаза* (ПФ). Толуол – этилацетат (95:5).

*Раствор стандартного образца розмаринового* *лекарственного листья масла эфирное*. 0,1 г стандартного образца (СО) розмарина лекарственного листья масла эфирного растворяют в 10 мл метанола и перемешивают.

Срок годности раствора не более 5 сут, в защищенном от света месте.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную содержанию около 540 мг золототысячника травы, около 540 мг любистока лекарственного корневища и корни, около 540 мг розмарина обыкновенного листья помещают в коническую колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 500 мл воды и получают эфирное масло в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» (метод 3, время перегонки 3 ч). Смесь из эфирного масла и декалина помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл и доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля 60 F254 в виде полос длиной 15 мм и шириной 2 мм наносят 10 мкл испытуемого раствора и 15 мкл раствора СО розмарина лекарственного листья масла. Пластинку с нанесенными пробами сушат в течение 5 мин, помещают в камеру, предварительно насыщенную смесью растворителей толуол – этилацетат (95:5) в течение не менее 1 ч, 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. Просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора в средней части пластинки должны обнаруживаться две зона адсорбции с флуоресценцией светло-синего или голубого цвета, верхняя из которых более интенсивная.

Затем пластинку обрабатывают анисового альдегида раствором уксуснокислым в этаноле, выдерживают при температуре 110-115°С в течение 7 и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме раствора СО розмарина лекарственного листья масла эфирного должны обнаруживаться две зоны адсорбции красновато-коричневого цвета в нижней трети пластинки; зона адсорбции красновато-коричневого цвета в средней трети пластинки, и над ней зона адсорбции коричневого или желто-коричневого цвета; зона адсорбции красновато-коричневого цвета в верхней трети пластинки.

На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться зона адсорбции красновато-коричневого цвета в нижней трети пластинки, над ней две зоны адсорбции красновато-коричневого цвета на уровне зон адсорбции CO розмарина лекарственного листья масла эфирного; зона адсорбции красновато-коричневого цвета на уровне зоны адсорбции CO розмарина лекарственного листья масла эфирного в средней трети пластинки; над ней зона адсорбции коричневого или желто-коричневого цвета на уровне зоны адсорбции CO розмарина лекарственного листья масла эфирного; зона адсорбции красновато-коричневого цвета на уровне зоны адсорбции CO розмарина лекарственного листья масла эфирного в верхней трети пластинки; допускается обнаружение других зон адсорбции

**Однородность массы.** В соответствии стребованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

|  |
| --- |
|  |

**Распадаемость**. Не более 30 мин. В соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

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

Количественное определение

*Приготовление растворов*

*Натрия карбоната раствор 29 %.* 29,0 г натрия карбоната безводного растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 100,0 мл.

*Раствор стандартного образца пирогаллола.* 0,05 г (точная навеска) стандартного образца (СО) пирогаллола помещают в мерную колбу темного стекла вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл воды, помещают на ультразвуковую баню на 2 мин, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу темного стекла вместимостью 100 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу темного стекла вместимостью 25 мл, прибавляют 1,0 млреактива Фолина-Чокальтеу, 10 мл воды, доводят объём растворанатрия карбоната раствором 29 % до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор*. Препарат измельчают до величины частиц, проходящих через сито с отверстиями размером 0,5 мм.

Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную содержанию около 71,0 мг золототысячника травы, около 71,0 мг любистока лекарственного корневища и корни, около 71,0 мг розмарина обыкновенного листья помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл прибавляют 70 мл воды и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 35 мин. После охлаждения извлечение количественно переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объём раствора водой до метки, затем центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин. 2,0 мл надосадочной жидкости помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1,0 мл реактива Фолина-Чокальтеу, 10,0 мл воды, доводят объём раствора натрия карбоната раствором 29 % до метки и перемешивают.

Оптическую плотность испытуемого раствора измеряют через 30 мин на спектрофотометре при длине волны 760 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения. В качестве раствора сравнения используют воду.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора СО пирогаллола в аналогичных условиях.

Содержание суммы полифенолов в пересчете на пирогаллол в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{А∙аₒ∙200∙5∙2∙25∙G∙Р∙100}{Аₒ∙a∙100∙2∙100∙25 ∙100∙L}=\frac{А∙аₒ∙Р∙G}{Аₒ∙a∙10∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А* | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *Ао* | − | оптическая плотность раствора СО пирогаллола; |
|  | *Ао**а* | −− | навеска СО пирогаллола, мг;навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки в мг; |
|  | *Р* | − | содержание основного вещества в СО пирогаллол, %. |
|  | *L* | − | заявленное количество пирогаллола в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств».