**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Листья** |  | **ОФС.1.5.1.0003** |
| **Folia** |  | **Взамен ОФС.1.5.1.0003.15** |

|  |
| --- |
|  |

Листьями в фармацевтической практике называют лекарственное растительное сырьё, представляющее собой высушенные или свежие листья или отдельные листочки сложного листа. Листья собирают обычно вполне развитые, с черешком или без черешка.

**Идентификация**

***Внешние признаки***

*Цельное и измельчённое сырьё.* Подготовка сырья к анализу:

- мелкие и кожистые листья исследуют сухими;

- крупные, тонкие листья (как правило, смятые) размягчают во влажной камере или путём погружения на несколько минут в горячую воду;

- свежие листья исследуют без предварительной подготовки.

Подготовленные к анализу листья раскладывают на стеклянной пластинке и рассматривают при дневном свете невооружённым глазом, с помощью лупы (10×) и т.п.

Диагностическое значение имеют:

1. *Строение* (простое, сложное − непарноперистосложное, парноперистосложное, дваждыпарноперистосложное, дваждынепарно-перистосложное, пальчатосложное, тройчатосложное и др.) *и размеры листовой пластинки.*
2. *Форма листовой пластинки* (округлая, эллиптическая, широкоэллиптическая, узкоэллиптическая, продолговатая, яйцевидная, широкояйцевидная, узкояйцевидная, обратнояйцевидная, округлообратно-яйцевидная, широко-обратнояйцевидная, ланцетная, сердцевидная, стреловидная, копьевидная, серповидная, игольчатая и др.).
3. *Глубина рассечения листовой пластинки* (пальчатолопастные, перистолопастные, тройчатолопастные, пальчатораздельные, перисто-раздельные, тройчатораздельные, пальчаторассеченные, перисто-рассеченные, тройчаторассеченные)*.*
4. *Характер основания* (округлое, широкоокруглое, узкоокруглое, клиновидное, узкоклиновидное, ширококлиновидное, усечённое, выемчатое, сердцевидное и др.) *и верхушки* (острая, округлая, туповатая, выемчатая, оттянутая и др.) *листовой пластинки.*
5. *Характер края листа* (цельный, пильчатый, двоякопильчатый, зубчатый, городчатый, выемчатый)*.*
6. *Наличие черешка, его размеры.*
7. *Характер поверхности черешка (гладкая, ребристая, бороздчатая и др.).*
8. *Наличие влагалища, прилистников* (свободные, сросшиеся), *характеристика,* *размеры.*
9. *Опушение листа и черешка* (обилие и расположение волосков).
10. *Жилкование листа* (у однодольных − параллельное, дуговидное; у двудольных − перистое, пальчатое; у папоротников и примитивных семенных растений (например, растения сем. гинкговые (*Ginkgoaceae*) − дихотомическое).
11. *Наличие эфирномасличных желёзок и других образований* на поверхности листа или наличие вместилищ в мезофилле.
12. *Размеры* определяют с помощью измерительной линейки или миллиметровой бумаги. Измеряют длину и ширину пластинки листа, длину и диаметр черешка.

Для измельчённых листьев определяют:

1. *Цвет* определяют с обеих сторон листа.

*2. Запах* определяют при растирании.

*Порошок.* Помещают на гладкую, белую поверхность и при дневном свете рассматривают невооружённым глазом, с помощью лупы (10×) и т.п. Отмечают цвет смеси частиц (общей массы и отдельных вкраплений), форму частиц, происхождение частиц и их характер (если определяется). При рассмотрении под лупой обращают внимание на опушённость фрагментов, характер поверхности (гладкая, шероховатая, покрытая желёзками и др.). Определяют запах (аналогично цельным и измельчённым листьям). Определяют размер частиц порошка аналогично измельчённым листьям.

***Микроскопические признаки***

*Цельное и измельчённое сырьё.* Готовят микропрепараты в соответствии с ОФС «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения» из цельных листьев или кусочков пластинки листа с краем и жилкой, кусочков листа от основания и верхушки, кусочков черешка (если лист имеет черешок), рассматривая их с поверхности. При анализе толстых и кожистых листьев (например, эвкалипт прутовидный, толокнянка обыкновенная, брусника обыкновенная) готовят поперечные срезы и «давленые» микропрепараты. При необходимости также готовят поперечные срезы черешков.

Обращают внимание на следующие анатомо-диагностические признаки:

1. *Характер кутикулы* верхнего и нижнего *эпидермиса* (ровная; морщинистая, в том числе продольно-морщинистая, поперечно-морщинистая, лучисто-морщинистая; штриховатая; гребневидная и др.).
2. *Форма клеток* верхнего и нижнего *эпидермиса* (изодиаметри-ческая − округлая, квадратная, многоугольная; полигональная − прямоугольная, овальная, ромбовидная, веретеновидная, комбинированная и др.); *извилистость стенок клеток* верхнего и нижнего *эпидермиса* (прямые, извилистые, волнистые, зигзагообразные, зубчатые и др.), *степень* извилистости; *утолщённость стенок клеток* верхнего и нижнего *эпидермиса* (равномерная, чётковидная).
3. *Наличие устьиц*, их форма (круглая, овальная), размеры, частота встречаемости на верхнем и нижнем эпидермисе.
4. *Тип устьичного аппарата*:

- аномоцитный тип (беспорядочно-клеточный) – аномоцитный (или ранункулоидный) — устьица окружены неопределённым числом клеток, не отличающихся по форме и размерам от остальных клеток эпидермиса;

- диацитный тип (двуклеточный) – устьица окружены двумя околоустьичными клетками, смежные стенки которых перпендикулярны устьичной щели;

- парацитный тип (параллельноклеточный) – с каждой стороны устьица, вдоль его продольной оси расположены по одной или более околоустьичных клеток;

- анизоцитный тип (неравноклеточный) – устьица окружены тремя околоустьичными клетками, из которых одна значительно меньше двух других;

- тетрацитный тип – устьице окружено 4 симметрично расположенными околоустьичными клетками: две клетки параллельны устьичной щели, а две другие примыкают к полюсам замыкающих клеток;

- гексацитный тип − устьице окружено 6 околоустьичными клетками: две пары расположены симметрично вдоль замыкающих клеток, а две клетки занимают полярные положения;

- энциклоцитный тип – побочные клетки образуют узкое кольцо вокруг замыкающих клеток;

- актиноцитный тип – характеризуется несколькими побочными клетками, радиально расходящимися от замыкающих клеток.

1. *Наличие* *водяных устьиц* (отличаются крупным размером и расположены обычно на верхушке листа или зубчика, над гидатодой).
2. *Погружённость устьиц в эпидермис* (выступающие над эпидермисом, погружённые в эпидермис).
3. *Наличие и строение волосков* на верхнем и нижнем эпидермисе (простые и головчатые, одно- и многоклеточные, одно-, дву- и многорядные, пучковые, разветвлённые и неразветвлённые), *их размеры*, *особенности мест их присоединения* (наличие розетки), *утолщённость стенок* (толстые, тонкие стенки), *характер кутикулы* (ровная, бородавчатая, штриховатая).
4. *Наличие желёзок* на верхнем и нижнем эпидермисе, их строение, размеры.
5. *Наличие секреторных каналов, млечников, вместилищ* (в паренхиме под эпидермисом).
6. *Наличие и строение кристаллических включений* (одиночные кристаллы различной формы, друзы, рафиды, стилоиды, цистолиты, кристаллический песок и др.), *их локализация* (в паренхиме под эпидермисом, в паренхиме в виде кристаллоносной обкладки вокруг проводящих пучков и групп волокон, редко в клетках эпидермиса), *размеры*.
7. *Наличие включений запасных питательных веществ*: слизи, инулина и др. (в паренхиме под эпидермисом, реже в клетках эпидермиса).
8. *Структура мезофилла* (форма клеток, однородность, расположение,наличие аэренхимы).
9. *Строение листа* (дорсовентральный, изолатеральный).
10. *Строение проводящей системы* *листа* (форма главной жилки; количество, форма, расположение проводящих пучков в жилке; структура проводящих пучков − расположение флоэмы и ксилемы, наличие механических тканей).
11. *Наличие механической ткани* (колленхима, склеренхимные волокна, каменистые клетки, лубяные волокна и др.).
12. *Строение черешка:* на поперечном срезе черешка листа указывают его форму в средней, базальной и апикальной части (округлая, треугольная, желобчатая, серповидная, слегка крыловидная, широко-крылатая), число и расположение *проводящих пучков,* наличие механической ткани (колленхимы, склеренхимы).

Описание основных анатомо-диагностических признаков должно сопровождаться иллюстративным материалом (микрофотографиями и др.) и быть приведено в фармакопейной статье.

*Порошок.* Готовят микропрепараты порошка в соответствии с ОФС «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения». В микропрепаратах порошка рассматривают фрагменты листьев с главной и второстепенными жилками, фрагменты листьев с краем листовой пластинки, фрагменты верхушки листа, фрагменты в поперечном сечении, фрагменты черешка. В изучаемых частицах порошка отмечают все проявляющиеся анатомо-диагностические признаки, перечисленные для цельных и измельчённых листьев. Обращают внимание на то, что ряд элементов (волоски, желёзки, кристаллы, друзы и пр.) может быть отделён от частиц листа; в порошке наблюдается много фрагментов тканей и отдельных элементов: волоски и их фрагменты, желёзки, отдельные кристаллы кальция оксалата и фрагменты кристаллоносной обкладки, механические клетки − волокна, склереиды, фрагменты секреторных каналов, вместилищ, млечников и др.

В порошке с размером частиц свыше 0,5 мм в рассматриваемых фрагментах можно различить практически все признаки, характерные для цельного и измельчённого сырья. Некоторые элементы эпидермиса могут быть в виде обломков волосков, желёзок и др.; из-за разрушения клеток могут встречаться отдельные кристаллы, друзы и др.

Ещё более затруднено выделение анатомо-диагностических признаков в порошке лекарственного растительного сырья с размером частиц менее 0,5 мм. Здесь также могут быть фрагменты различных участков эпидермиса листа, однако по возможности больше внимания следует уделить единичным элементам: отдельным волоскам, желёзкам, кристаллам, особенностям клеток и пр.

В порошке лекарственного растительного сырья с размером частиц менее 0,5 мм обращают внимание на особенности строения клеток и наличие единичных элементов эпидермиса и мезофилла листа – отдельных волосков, желёзок, их фрагментов, кристаллов и др.

Описание основных анатомо-диагностических признаков должно сопровождаться иллюстративным материалом (микрофотографиями и др.) и быть приведено в фармакопейной статье.

***Люминесцентная микроскопия.*** Рассматривают сухой порошок, реже поперечный срез листа, приготовленный из цельного или измельчённого сырья после предварительного размягчения во влажной камере. Наблюдается собственная (первичная) флуоресценция сырья в ультрафиолетовом свете. Наиболее яркое свечение имеют кутикула, клеточные оболочки механических тканей, элементов ксилемы, волосков, содержимое отдельных клеток или тканей мезофилла, эпидермиса листа в зависимости от их химического состава. Листья некоторых растений характеризуются ярким и специфическим свечением содержимого желёзок, секреторных каналов и вместилищ в зависимости от химического состава содержимого.

***Основные группы биологически активных веществ***

*1. Качественные микрохимические и гистохимические реакции*. Проводят в микропрепаратах листьев (на поперечных срезах, препаратах с поверхности, в порошке), чаще всего с целью обнаружения толстой кутикулы, эфирного масла (может быть представлено в виде капель или заключено во вместилища и/или канальцы), а также слизей в соответствии с ОФС «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения».

*2. Качественные реакции.* Проводят с извлечением из листьев по методикам, приведённым в фармакопейной статье.

*3. Хроматография.*Проводят анализ извлечений из листьев с помощью различных хроматографических методик с использованием соответствующих фармакопейных стандартных образцов, маркёров (активных или аналитических). Для испытаний используют водное или водно-спиртовое извлечение из листьев, а также извлечения, полученные с помощью других подходящих растворителей, если это указано в фармакопейной статье. Чаще всего в извлечениях из листьев определяют компоненты эфирных масел, флавоноиды и др.

*4.Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).Анализ проводят в извлечении из листьев при наличии соответствующих указаний в фармакопейной статье. Допускается ссылка на раздел «Количественное определение». Приводится описание условий регистрации спектра с указанием длин волн, при которых должны наблюдаться максимум(ы), иногда минимум(ы), поглощения.

**Испытания**

***Влажность***. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Зола общая.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Зола общая» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Измельчённость*.** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение подлинности, измельчённости и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Допустимые примеси.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение подлинности, измельчённости и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Тяжёлые металлы и мышьяк.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение содержания тяжёлых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

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

***Заражённость вредителями запасов****.* Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение степени заражённости лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов вредителями запасов».

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

***Микробиологическая чистота.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

***Количественное определение*.** В разделе приводят валидированную(ые) методику(и) определения индивидуального вещества или суммы биологически активных веществ в пересчёте на индивидуальное вещество с использованием соответствующих фармакопейных стандартных образцов, маркёров (активных или аналитических). В качестве приемлемого метода могут быть использованы химические методы (титриметрия), физико-химические методы (различные виды хроматографии, спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях и др.).

Если компоненты с установленной терапевтической активностью (активные маркёры) известны, то именно их содержание в листьях подлежит определению (если возможно).

Косвенным методом количественного определения является определение экстрактивных веществ, извлекаемых определённым для конкретного вида сырья экстрагентом, в соответствии с ОФС «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

**Хранение**

В соответствии c ОФС «Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».