

УДК 615.322:615.072:543.61:543.544.5.068.7
DOI: 10.25684/NBG.scbook.146.2018.30

ПРОБЛЕМЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ В ПРОМЫШЛЕННОМ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ПОИСК ОПТИМАЛЬНЫХ РЕШЕНИЙ

Мария Алексеевна Марченко¹, Ифрат Назимович Зилфикаров^{1,2},
Сергей Андреевич Постельников¹

¹ Закрытое акционерное общество «ВИФИТЕХ», 142279, Московская область,
Серпуховский р-н, п. Оболенск, ГНЦ ПМ, к. 84
E-mail: marchenko.mariya2018@yandex.ru

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических
растений», г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1
E-mail: dagfarm@mail.ru

В статье представлены новые подходы к стандартизации некоторых воспроизведенных лекарственных препаратов: «Плюща листьев экстракт, сироп от кашля», «Гинкго двулопастного экстракт сухой, субстанция», «Синусол, таблетки», «Сироп от кашля с подорожником ланцетным», «Безвременника экстракт, таблетки покрытые оболочкой, 0,5 мг». Предложены методики стандартизации, отражающие индивидуальный подход к каждому лекарственному препарату и заключающиеся в сочетании различных физико-химических методов: фотометрический (УФ-спектрофотометрия), хроматографический (высокоэффективная хроматография (ВЭЖХ)) и микроскопический. Описаны методики количественного определения индивидуальных соединений (аукубин, колхамин, колхицин, кверцетин, кемпферол, изорамнетин) с использованием ВЭЖХ. Представлен микроскопический анализ травы щавеля кислого (*Rumex acetosa* Linne) и цветков первоцвета весеннего (*Primula veris* Linne).

Ключевые слова: стандартизация; микроскопия; Плющ обыкновенный; аукубин; колхицин; колхамин; Гинкго билоба.

Введение

Фитопрепараты занимают достойное место в современном ассортименте лекарственных препаратов (ЛП). К ним, прежде всего, относятся разработки с выявленной фармакологической активностью, имеющие постоянный или относительно постоянный, в рамках допустимых отклонений, химический состав биологически активных веществ (БАВ), стандартизуемые по показателям, предусмотренным для той или иной лекарственной формы, и серийно выпускаемые в условиях производственной аптеки или промышленного предприятия.

Российская производственная фармацевтическая компания ЗАО «ВИФИТЕХ» основана в 1992 с участием ряда ведущих специалистов ВИЛАР и специализируется на выпуске ЛП из сырья растительного и животного происхождения. На сегодняшний день компанией зарегистрировано около 100 наименований ЛП и столько же фармацевтических субстанций, при этом номенклатурный список постоянно расширяется. Деятельность компании характеризуется полным производственным циклом, начиная от закупки, входного контроля, хранения, подготовки и переработки лекарственного растительного сырья (ЛРС), заканчивая получением из нее субстанции и выпуском готового ЛП. На всех стадиях производства осуществляется контроль качества, для этого на производстве создана и постоянно развивается специализированная лаборатория. На сегодняшний день порядка 60 видов ЛРС включены в технологические регламенты зарегистрированных ЛП и около 10 видов находятся на стадии исследований. ЛРС, используемое в компании,

представлено широким спектром БАВ: алкалоиды, полисахариды, эфирные масла, каротиноиды, фенольные соединения, сапонины, дитерпены, антраценпроизводные, ферменты, аминокислоты и др. [10,11]

Целью нашего исследования является совершенствование методик стандартизации воспроизведенных ЛП природного происхождения в соответствии с современными требованиями, с применением различных физико-химических методов и микроскопического анализа.

Объекты и методы исследования

В качестве объектов исследования использовали лекарственные препараты, воспроизведенные фармацевтической компанией ЗАО «ВИФИТЕХ»: «Плюща листьев экстракт, сироп от кашля» (аналог препарата «Геделикс, сироп», Германия), «Гинкго двулопастного экстракт сухой, субстанция», «Синусол, таблетки» (аналог препарата «Синупрет, драже», Германия), «Сироп от кашля с подорожником ланцетным» (аналог препарата «Бронхинол, сироп», Германия), «Безвременника экстракт, таблетки покрытые оболочкой, 0,5 мг» (аналог препарата «Colchicum-Dispert, 0,5 mg»). Методы исследования: фотометрический (спектрофотометрия), хроматографический (высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), микроскопический. Используемое оборудование: спектрофотометр СФ-56 (ООО «ЛОМО-СПЕКТР», Россия), хроматограф жидкостный марки Shimadzu Prominence LC-20AD (Япония) с программным управлением и компьютерной обработкой результатов анализа, микроскоп бинокулярный «Микмед -5» (ОАО «ЛОМО», Россия).

Результаты и обсуждение

Как при исследовании поискового характера, так и в ходе стандартизации, фитохимия стремится выделить, идентифицировать и нормировать индивидуальные компоненты, определяющие основное фармакологическое свойство препарата – ведущую группу БАВ. Отличительная особенность всех лекарственных препаратов природного происхождения – комплексное воздействие природных БАВ на различные звенья патологического процесса. Основой стандартизации природных лекарственных средств, помимо оценки органолептических показателей (внешний вид, цвет, запах, прозрачность раствора и др.), является химический анализ, включающий идентификацию и количественное определение действующих и (или) других нормируемых веществ, контроль допустимых примесей и т.д.

Зачастую стандартизация фитопрепарата сводится к обнаружению и количественному определению близкородственных соединений, объединенных в классы БАВ, при этом перерасчет их суммарного содержания может быть осуществлен как на соединение, реально присутствующее в составе препарата, так и на имеющее сходное химическое строение. Например, в препаратах алоэ («Алоэ сок» и др.) определяется сумма антраценпроизводных в пересчете на алое-эмодин, в препаратах бессмертника песчаного («Фламин, субстанция» и его лекарственные формы) - сумма флавоноидов в пересчете на изосалилпурпозид, в ЛП из травы пассифлоры («СтрессОфф, таблетки») - сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид. Данный подход к стандартизации имеет широкое распространение, так как выполняет важнейшую функцию – обеспечение межсерийной воспроизводимости, однако не всегда позволяет оценить как подлинность, так и доброкачественность ЛП, не отражает истинного содержания отдельных активных компонентов, их соотношения, уровень присутствия неактивных примесей и др. С другой стороны использование в оценке качества только метода ВЭЖХ, который характеризуется высокой достоверностью при оценке индивидуального компонента и установлении подлинности ЛП, также не достаточно, поскольку терапевтический потенциал ЛП очень часто заключается в комплексном воздействии т.н. «ведущей» группы БАВ и

сопутствующих активных или неактивных природных соединений. В связи с этим, оптимальным способом стандартизации ЛП растительного происхождения выглядит использование различных аналитических подходов, позволяющих оценивать состав не только по сумме БАВ, но и по индивидуальным активным компонентам, обуславливающим установленный фармакологический эффект.

Также стоит отметить необходимость использования микроскопического метода анализа при оценке препаратов, в составе которых присутствует ЛРС после его предварительной подготовки (сушка, измельчение, просеивание). Анализ таких препаратов предусматривает экстракцию с последующей оценкой качества, посредством качественных реакций и физико-химических методов анализа. В случае если в состав подобного ЛП входит несколько различных видов сырья, то наиболее рациональным методом подтверждения подлинности является микроскопический.

Лекарственный препарат «Плюща листьев экстракт, сироп от кашля» является полным аналогом препарата «Геделикс, сироп» (Германия). В качестве активного компонента в данных препаратах используют густой экстракт листьев плюща обыкновенного, содержание которого в составе сиропа составляет 5%. Количественная оценка данного препарата осуществляется методом ВЭЖХ по содержанию тритерпеновых сапонинов (гедеракозид С, α -гедерин), фармакологические свойства которых обуславливают эффективность ЛП при заболеваниях дыхательного тракта. Мы считаем, что также необходимо учитывать, что помимо тритерпеновых сапонинов, экстракт плюща содержит ряд других БАВ (стероидные сапонины, фенольные соединения, сахара, органические кислоты и др.), которые в свою очередь также влияют на терапевтический эффект [2]. В ходе исследований ЛРС, экстракта и ЛП плюща нами была установлена целесообразность их стандартизации по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на рутин.

Содержание суммы флавоноидов в экстракте и ЛП плюща определяли методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции комплексообразования с алюминия хлоридом. Для расчета использовали вычисленный нами удельный показатель поглощения рутина в условиях анализа ($A_{1\text{см}}^{1\%}$), равный 186,0 (относительная ошибка определения 1,96 %). В процессе исследований было выявлено, что УФ-спектры поглощения испытуемых растворов экстракта плюща обыкновенного в области 340 - 450 нм в условиях прямой спектрофотометрии не имеют максимумов поглощения, характерных для соединений флавоноидной природы, в то же время в условиях дифференциальной спектрофотометрии УФ-спектры поглощения испытуемых растворов характеризуются максимумом поглощения в интервале от 400 до 410 нм, что соответствует максимуму поглощения комплексов рутина с алюминия хлоридом, что и послужило причиной использования данного метода для оценки качества ЛП (рис. 1). Зависимость величин оптической плотности испытуемых растворов от навески экстракта плюща имеет линейный характер. (рис. 1).

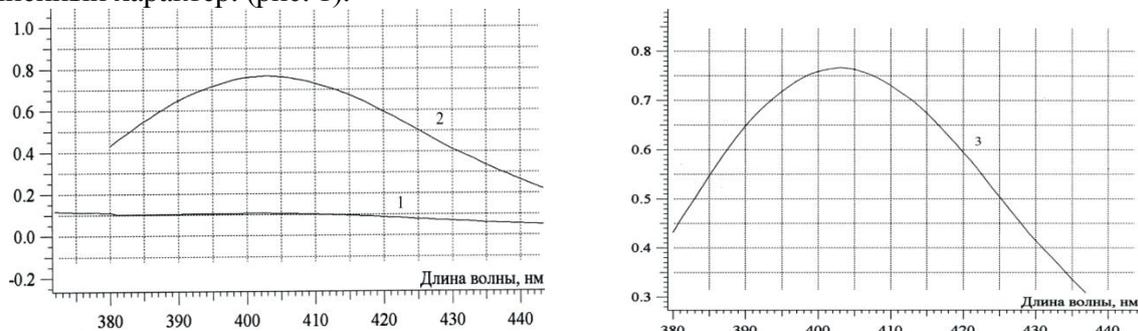


Рис. 1 УФ-спектры поглощения испытуемых растворов: 1 – плюща листьев экстракт, субстанция (прямая спектрофотометрия); 2 – плюща листьев экстракт, субстанция (дифференциальная спектрофотометрия), 3 - ЛП «Плюща листьев экстракт, сироп от кашля» (дифференциальная спектрофотометрия)

Разработанная на основании полученных данных методика характеризуется точностью, воспроизводимостью, простотой проведения и возможностью применения на всех стадиях межоперационного контроля.

Другим примером воспроизведенного ЛП, стандартизация которого потребовала дополнений на этапе исследований, может послужить «Сироп от кашля с подорожником ланцетным», аналог европейского препарата «Бронхинол». Активными компонентами сиропа являются экстракты листьев подорожника ланцетолистного и мать-и-мачехи, масла мятное и эвкалиптовое. Подлинность и количественное определение в препаратах оценивают методом ВЭЖХ - содержание феноловых кислот (хлорогеновая и кофейная кислоты), которые не являются характерными для используемых видов ЛРС, а также методом ГЖХ – содержание ментола и 1,8-цинеола. Учитывая, что данные препараты обладают отхаркивающим и противовоспалительным эффектами, которые в большей степени присущи ЛРС – мать-и-мачехи и подорожника ланцетолистного, то достовернее на ряду с определением ментола и 1,8-цинеола проводить стандартизацию по индивидуальным соединениям ЛРС – аукубин (*Plantago lanceolata* Linne) и туссилягин (*Tussilago farfara* Linne).[4,5]

Количественное содержание аукубина определяют методом ВЭЖХ, прибор укомплектованный УФ детектором, колонка, упакованная сорбентом C18 (250×4,6, 5 мкм, категория L1), подвижная фаза - вода/ацетонитрил (98:2), длина детектирования 204 нм, скорость потока 1 мл/мин, примерное время выхода пика аукубина 10 минут. В качестве стандартного образца использовали аукубина (Sigma Aldrich – cat. num. 55561) в концентрации 0,1 мг/мл. Учитывая, что лекарственный препарат находится в форме сиропа, то необходима дополнительная пробоподготовка с целью удаления поли- и моносахаридов посредством их осаждения спиртом этиловым 96%. Также предполагается использование жидкость-жидкостной экстракции с органическим растворителем с целью удаления малополярных соединений. Данная методика позволяет одновременно оценивать такие показатели качества как подлинность и количественное определение, что в свою очередь достоверно подтверждает качество препарата (рис. 2).

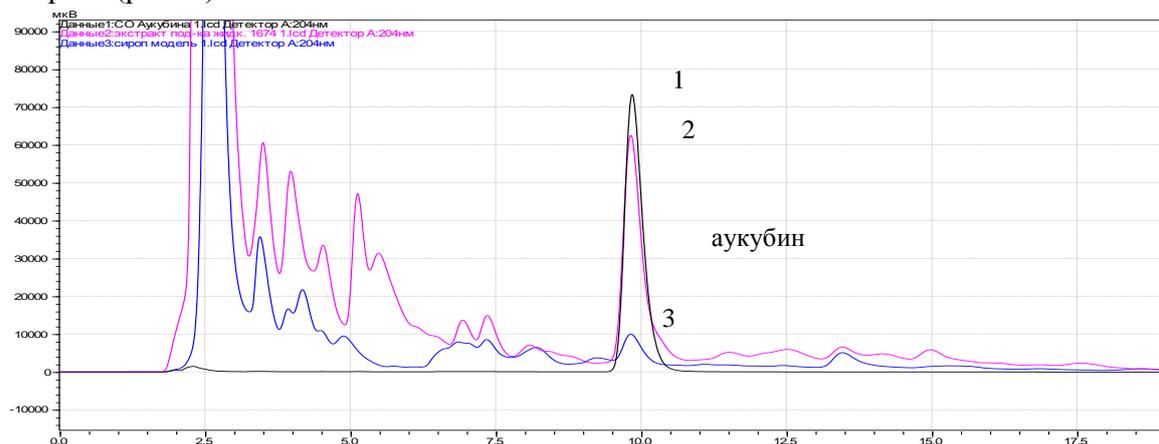


Рис. 2 Хроматограммы ВЭЖХ-анализа испытуемых растворов: 1 - СО аукубина, 2 - подорожника ланцетолистного экстракт, субстанция, 3 – ЛП «Сироп от кашля с подорожником ланцетолистным»

Количественное содержание туссилягина, (индивидуальное соединение, достоверно определяющее наличие экстракта мать-и-мачехи и его количественное содержание в сиропе) на данный момент определить не удалось из-за сложности приобретения стандартного образца, что в свою очередь подчеркивает одну из актуальнейших проблем фармакогнозии – наличие и доступность стандартных образцов индивидуальных веществ.

С целью усовершенствования стандартизации субстанции «Гинкго двулопастного экстракт сухой» мы также применяли метод ВЭЖХ. Данная субстанция является активным компонентом таких препаратов как «Гинкго экстракт, таблетки покрытые оболочкой, 40 мг» и «Гинкго экстракт, раствор для приема внутрь, 40 мг/мл», являющихся аналогами французского средства «Танакан®». Особенность стандартизации этих препаратов заключается в том, что при оценке количественного содержания суммы гинкгофлавоногликозидов расчет производят относительно стандартного образца рутина, что в свою очередь повышает риск преднамеренного обогащения продукта веществами, не характерными для ЛРС «Гинкго билоба листья», например рутином, что несет в себе риск снижения фармакологического эффекта препарата.

Анализ субстанции по показателям «Подлинность» и «Соотношение кверцетина и кемпферола» проводят методом ВЭЖХ одновременно. В анализе используют: хроматограф жидкостной с УФ детектором, колонка - упакованная сорбентом C18 (250×4,6, 5 мкм, категория L1), подвижная фаза –0,5% раствор ортофосфорной кислоты/ацетонитрил (70:30), длина волны детектирования 370 нм, скорость потока 1 мл/мин, стандартный образец кверцетина (Sigma Aldrich, cat. num. PHR1488) примерное время выхода пика кверцетина около 8-10 мин, кемпферола 15 мин.

Пробоподготовка заключается в предварительном гидролизе в кислой среде гинкгофлавоногликозидов, доминирующими агликонами которых являются кверцетин, кемпферол и изорамнетин. Учитывая, что агликоном рутина также является кверцетин, то при его избытке в экстракте гинкго пик кверцетина будет иметь площадь, значительно превышающую допустимую норму, при том что площадь пика кемпферола останется неизменной, благодаря этому методика позволяет оценить доброкачественность продукта и избежать фальсификации [3]. Расчет показателя проводят как отношение площади пика кверцетина к площади пика кемпферола (рис. 3). Для подтверждения доброкачественности продукта в проекты НД на субстанцию и ЛП нами введен показатель качества «Соотношение кверцетина и кемпферола», которое должно быть не более 2,5.

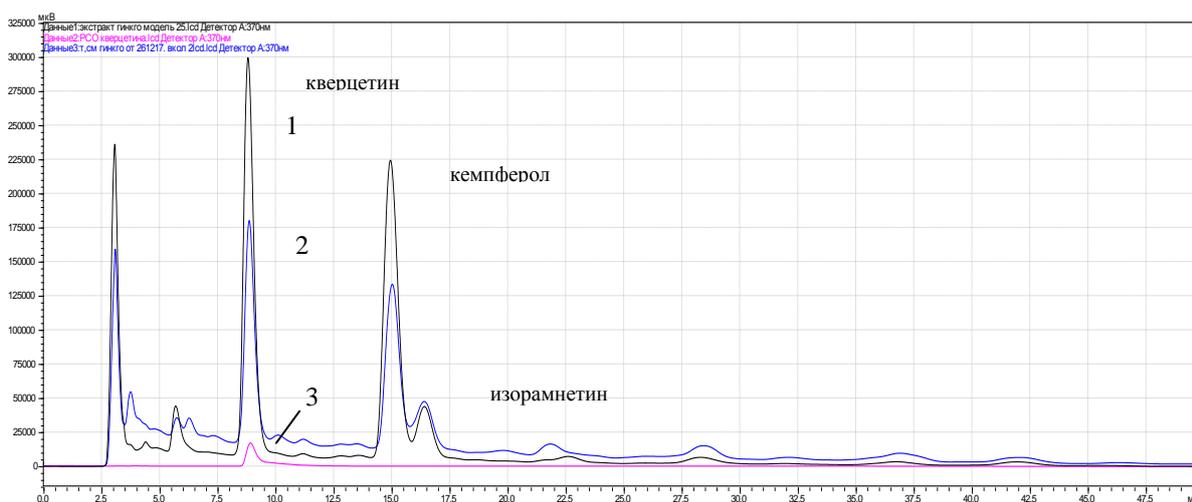


Рис. 3 Хроматограмма ВЭЖХ-анализа испытуемых растворов: 1 - «Гинкго двулопастного экстракт сухой, субстанция», 2 - ЛП «Гинкго экстракт, таблетки 40мг», 3 - СО кверцетина

В отдельную группу необходимо выделять лекарственные препараты растительного происхождения, содержащие в своем составе сильнодействующие вещества - алкалоиды. Воспроизведенный лекарственный препарат «Безвременника экстракт, таблетки покрытые оболочкой, 0,5 мг» – аналог препарата «Colchicum-

Dispert, 0,5 mg» (Германия, Австрия), действующим компонентом которого является экстракт семян безвременника осеннего, и количественно стандартизуется по сумме алкалоидов в пересчете на колхицин (УФ-спектрофотометрия) и по содержанию колхицина (ТСХ-хроматоденситометрия). В ходе исследований нами установлено, что нативный экстракт семян безвременника содержит в своем составе ряд алкалоидов, в их числе колхамин, который способен потенцировать нежелательные эффекты колхицина. [8] Исходя из особенностей строения и физико-химических свойств алкалоидов колхицина и колхамина, оптимальный вариант стандартизации лекарственного препарата «Безвременника экстракт, таблетки покрытые оболочкой, 0,5 мг» может включать в себя последовательное определение суммы алкалоидов в пересчете на колхицин методом прямой УФ-спектрофотометрии и количественное определение колхицина методом ВЭЖХ. Также нормированию подлежит предельно допустимое содержание алкалоида колхамина, определяемое методом ВЭЖХ.

Разработанная методика ВЭЖХ для анализа алкалоидов безвременника позволяет одновременно достоверно подтверждать подлинность препарата, количественное содержание колхицина и колхамина. Методика отличается точностью, воспроизводимостью, легкостью в исполнении, не требует наличия дорогостоящих реактивов. Для проведения анализа необходимо: хроматограф жидкостный с УФ детектором, колонка, упакованная октадецилселикагелем (250×4,6, 5 мкм, категория L1), подвижная фаза - 0,15% раствор ортофосфорной кислоты: ацетонитрил (77:23), длина волны детектирования 243 нм, скорость потока 1 мл/мин, стандартные образцы колхицина и колхамина (Sigma Aldrich, cat. num. C9754). Примерное время выхода колхицина (C=0,02 мг/мл) около 15 минут, время удерживания колхамина (C= 0,02 мг/мл) около 5 минут (рис. 4).

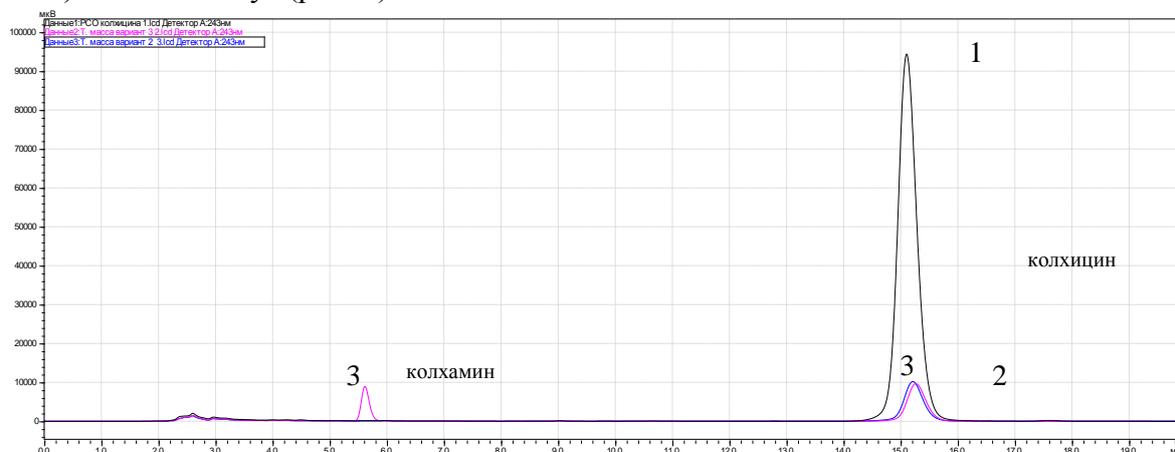


Рис. 4 Хроматограммы ВЭЖХ-анализа испытуемых растворов: 1 - СО колхицина, 2 – ЛП «Безвременника экстракт, таблетки покрытые оболочкой, 0,5 мг», 3 - субстанции «Безвременника семян экстракт»

В особую группу можно выделить лекарственные препараты, которые в своем составе содержат непосредственно лекарственное растительное сырье. В подобных случаях микроскопический анализ является неотъемлемым звеном в общей стандартизации препарата. На практике в производственном процессе используется порошкованное сырье, что допускает риск преднамеренной и непреднамеренной фальсификации. Строгий контроль таких препаратов начинается с момента поступления сырья на производство, затрагивает все межоперационные процессы и заканчивается анализом непосредственно готового продукта. Воспроизведенный лекарственный препарат «Синусол» таблетки - аналог немецкого препарата «Синупрет» драже, в его состав входят пять различных видов лекарственного

растительного сырья: корни горечавки (*Gentiana lutea* Linne), цветки первоцвета (*P. veris*), трава щавеля (*R. acetosa*), цветки бузины (*Sambucus nigra* Linne), трава вербены (*Verbena officinalis* Linne). Сложность анализа заключается в том, что не все виды упомянутого растительного сырья являются фармакопейными, к примеру, трава щавеля кислого не упоминается в ни российской, ни в иностранных фармакопеях различных изданий. Также немаловажно отметить, что для проведения микроскопического анализа и интерпретации результатов необходимы квалифицированные специалисты.

Анализ лекарственного препарата «Синусол» таблетки состоит из нескольких этапов: пробоподготовка (удаление цветной оболочки и вспомогательных компонентов), приготовление микропрепаратов с использованием раствора хлоралгидрата или глицерина, а также раствора Люголя и флороглюцина для проведения качественных реакций на крахмальные зерна и одревесневающие элементы, непосредственно анализ (интерпретация результатов). Учитывая, что три вида растительного сырья описаны в европейской фармакопее 8.0 (цветки бузины черной, трава вербены лекарственной, корни горечавки желтой), то далее будет приведена информация относительно двух других видов растений (цветки первоцвета и трава щавеля кислого) [1].

Характерными признаками для идентификации порошка цветков первоцвета (*P. veris*) являются: сосочковидные выросты с морщинистой кутикулой на верхней стороне лепестка (1); сильно извилистые клетки стенки лепестка (2); устьичный аппарат аномоцитного типа (3); одно- и многоклеточные головчатые волоски на многоклеточной ножке и с одноклеточной головкой (4); зубчатые или зигзагообразные стенки клеток верхнего и нижнего эпидермиса чашелистиков (5); пыльцевые зёрна гладкие округлые и слегка вытянутые (6) (рис. 5)[6].

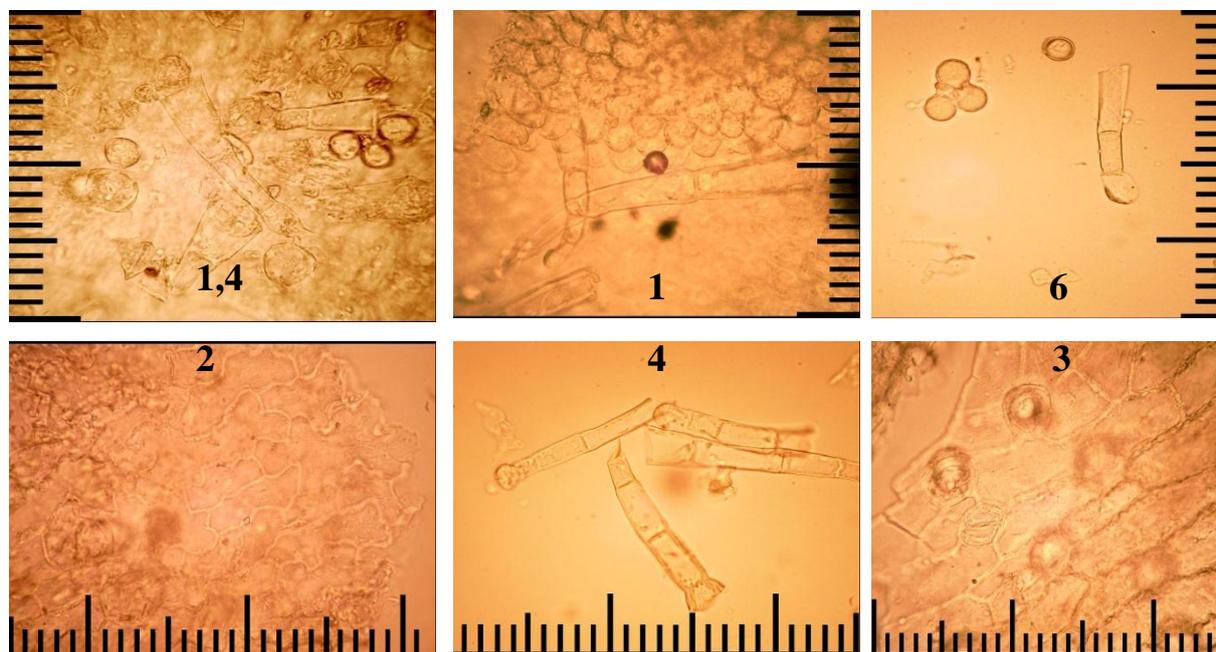


Рис. 5 Элементы микроскопии цветков первоцвета весеннего (*P. veris*) (Ув. $\times 100$)

Для идентификации порошка травы щавеля (*R. acetosa*) характерными признаками являются: клетки эпидермиса листа крупные, слегка вытянутые со слабоизвилистыми стенками (1); отдельные эпидермальные клетки вытягиваются в сосочковидные выросты с бородавчатой поверхностью (2); крупные или мелкие сосочки на дорзальной стороне более частые (3); железки четырёхклеточные низкие

(4); одиночные кристаллы оксалата кальция (5); крахмальные зёрна слоистые (рис. 6) [8].

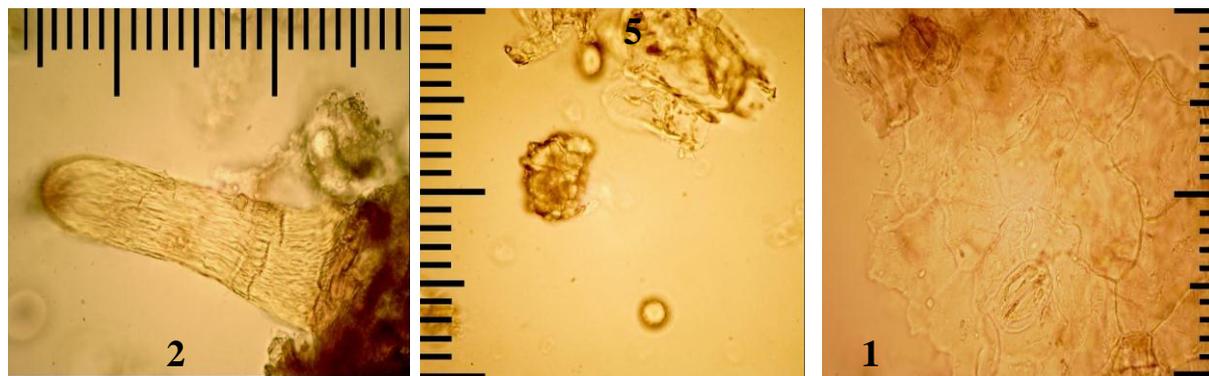


Рис. 6 Элементы микроскопии травы щавеля кислого (*R. acetosa*) (Ув. $\times 100$)

Микроскопический анализ также включен в НД ряда других препаратов, выпускаемых фармацевтической компанией ЗАО «ВИФИТЕХ»: «Муколак, гранулы для приема внутрь» с идентификацией оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata* Forssk.) [7], «Аллохол, таблетки» - листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica* Linne), «Таблетки от кашля» - травы термопсиса ланцетного (*Thermopsis lanceolata* R. Brown) и др.

Выводы

В статье рассмотрены некоторые проблемы стандартизации лекарственных препаратов растительного происхождения, описаны особенности применения различных методов анализа и продемонстрированы оптимальные решения, выявленные для ряда лекарственных препаратов, воспроизведенных в ЗАО «ВИФИТЕХ», с учетом их химического состава, действующих веществ и лекарственной формы. Впервые предложены методики стандартизации препаратов плюща обыкновенного, которые учитывают совместное присутствие тритерпеновых сапонинов и флавоноидов, ответственных за комплексное фармакологическое действие. Также впервые предложены методики качественного и количественного анализа лекарственного препарата с экстрактом семян безвременника осеннего, содержащего алкалоиды колхицин и колхамин, методом ВЭЖХ. На примере препарата, содержащего экстракты подорожника ланцетного и мать-и-мачехи продемонстрирован подход к стандартизации, отражающий оценку индивидуальных соединений каждого растительного объекта. Также установлено, что для стандартизации лекарственных препаратов, содержащих порошкованное лекарственное растительное сырье, единственным надежным методом идентификации является микроскопический анализ.

Список литературы

1. European Pharmacopoeia 8.0. 1232-1234; 1254-1255; 1417-1419 p.
2. Andreas Trute, Adolf Nahrstedt Identification and Quantitative Analysis of Phenolic Compounds from the Dry Extract of *Hedera helix*// *Planta Medica* 63. – 1997- P. 177-179.
3. Марченко М.А., Зилфикаров И.Н., Ибрагимов Т.А., Малеев А.Г. Разработка методик стандартизации сухого экстракта и лекарственных препаратов гинкго двулопастного // *Фармация и фармакология*. - 2017. - Т. 5. № 3. - С. 222-241.

4. Рудакова Н.С., Романова В.В. Изучение химического состава листьев подорожника ланцетного // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ. - 2015. - С. 517-518.

5. Кацуба И.К., Кисличенко В.С., Новосел Е.Н. Исследование жирнокислотного состава листьев, цветков и корней мать-и-мачехи обыкновенной // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. -2013- Т. 23. № 18.- С. 247-250.

6. Борисова Д.А., Потанина О.Г., Попов Д.М. Микроскопическое исследование сырья первоцвета лекарственного // Фармация. – 2012 - № 6. - С. 17-19.

7. Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н., Вандышев В.В., Мирошникова Е.А. Морфолого-анатомическое изучение гранул измельченной эпидермы семян подорожника яйцевидного // Фармация и фармакология. – 2017. - Т. 5. № 2 - С. 117-134.

8. Седельникова Л.Л., Кукушкина Т.А. Содержание некоторых групп соединений в вегетативных органах безвременника *colchicum autumnale* (melanthiaceae) // Химия в интересах устойчивого развития. – 2014. - Т. 22. № 3 - С. 295-300.

9. <http://vifiteh.ru/> - обращение 20 марта 2018.

10. <http://grls.rosminzdrav.ru/> - обращение 22 марта 2018.

11. <https://www.rlsnet.ru/> - обращение 22 марта 2018.

Marchenko M.A., Zilfikarov I.N., Postelnikov S.A. Problems of standardization in the industrial production of medicinal preparations of natural origin: critical analysis and search of optimum solutions // Works of the State Nikit. Botan. Gard. – 2018. – Vol. 146. – P. 186 – 194.

The article presents new approaches to the standardization of the reproduced drugs (MP): "Ivy leaves extract, cough syrup", "Ginkgo biloba extract dry, substance", "Sinusol, tablets", "Cough syrup with plantain lanceolate", " extract, coated tablets, 0.5 mg. " Methods of standardization reflecting an individual approach to each drug are proposed and consist of a combination of various physicochemical methods: photometric (UV spectrophotometry), chromatographic (high-performance chromatography (HPLC)) and microscopic. Methods for the quantitative determination of individual compounds (aucubine, colchamine, colchicine, quercetine, kaempferol, isoramnetine) are described using HPLC. Presented is a microscopic analysis of the herb sorrel (*Rumex acetosa* Linne) and spring primrose flowers (*Primula veris* Linne).

Key words: *standardization; microscopy; Hedera helix; aucubine; colchicine; colchamine; Ginkgo biloba.*