

# КОНОПЕЛЬ КВІТКИ

## Cannabis flos

### CANNABIS FLOWER

Висушені, цілі або фрагментовані, повністю розвинені жіночі суцвіття *Cannabis sativa* L.

**Вміст:** якщо рослинну сировину призначають пацієнтам як лікарський засіб, виміряний вміст сумарного тетрагідроканабінолу й сумарного канабідіолу відповідно не має відрізнятися від вмісту, зазначеного на етикетці, більш ніж на  $\pm 10\%$ .

**ТГК-домінуючий тип:**

- сумарний тетрагідроканабінол, у перерахунку на  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол ( $C_{21}H_{30}O_2$ ; М.м. 314.5): не менше 5.0 %, у перерахунку на суху сировину;
- сумарний канабідіол, у перерахунку на канабідіол ( $C_{21}H_{30}O_2$ ; М.м. 314.5): не більше 1.0 %, у перерахунку на суху сировину.

**ТГК/КБД-проміжний (середній) тип:**

- сумарний тетрагідроканабінол, у перерахунку на  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол ( $C_{21}H_{30}O_2$ ; М.м. 314.5): не менше 1.0 %, у перерахунку на суху сировину;
- сумарний канабідіол, у перерахунку на канабідіол ( $C_{21}H_{30}O_2$ ; М.м. 314.5): не менше 1.0 %, у перерахунку на суху сировину;
- співвідношення сумарного тетрагідроканабінолу до сумарного канабідіолу: від 0.2 до 5.0, у перерахунку на суху сировину.

**КБД-домінуючий тип:**

- сумарний тетрагідроканабінол, у перерахунку на  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол ( $C_{21}H_{30}O_2$ ; М.м. 314.5): не більше 1.0 %, у перерахунку на суху сировину;
- сумарний канабідіол, у перерахунку на канабідіол ( $C_{21}H_{30}O_2$ ; М.м. 314.5): не менше 5.0 %, у перерахунку на суху сировину.

### ВИРОБНИЦТВО

Якщо рослинну сировину призначають пацієнтам як лікарський засіб, суцвіття зрізають біля основи з мінімальними залишками квітконіжки.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Ціле жіноче суцвіття — щільна або більш-менш рихла волоть залежно від сорту рослини від темно-зеленого до блідо-жовтого або від світло-коричневого до червонувато-коричневого кольору, яка складається із сидячих або майже сидячих подовжених приквіток (приблизно 10 мм завдовжки) із зубчастими краями і квіток. Фрагментоване суцвіття складається із частин осі суцвіття, приквіток і самого суцвіття з окремими квітками або квітковими ор-

ганами. Жіночі квітки дуже дрібні (приблизно 2 мм), з короткою квітконіжкою. Оцвітина проста чашечковидна. Чашолисток, який часто називають приквітком, обгорнутий навколо одногіздової зав'язі, яка має два стовпчики, кожен закінчується тонкою оранжево-коричневою приймочкою, яка довша за чашечку. Суцвіття більш-менш густоволосисте, з покривними й залозистими волосками, які виробляють густу смолу з ароматним запахом.

**B.** Мікроскопічне дослідження (2.8.23) на подрібненій або меленій рослинній сировині (непросіяній). Колір варіюється від темно-зеленого до жовтувато-зеленого або від світло-коричневого до червонувато-коричневого. Переглядають під мікроскопом, використовуючи *хлоральгідрату розчин P*. У подрібненій або меленій рослинній сировині виявляються такі діагностичні структури (Рис. 3028.-1): дуже численні залозисті або покривні волоски, вільні або на епідермі, різних типів: а) цілі залозисті волоски з багаторядною багатоклітинною ніжкою і багатоклітинною голівкою, вкритою куполоподібною кутикулою (поперечний зріз [E]), або фрагменти цих волосків, що містять тільки ніжку або голівку [A]; у деяких із них дуже коротка ніжка [Ha] або нема її; деякі мають куполоподібну кутикулу над залозистими клітинами (вигляд з поверхні [Da], поперечний зріз [Ea]), а деякі її не мають [A]; б) невеликі залозисті волоски з одно- або дворядною ніжкою і одно-, дво- або чотириклітинною голівкою з оранжево-жовтим вмістом у вигляді крапель (вигляд з поверхні [Bc, Ca, J], вигляд збоку [Cb, La, Lb]); в) одноклітинні цистолітовмісні покривні волоски [Fa, Ka] й одноклітинні покривні волоски без включень; волоски конічні, товстостінні, із широкою основою і загнутим загостреним кінцем, із чітко видимим грудчастим кулястим включенням кальцію карбонату (вигляд з поверхні [Ba], поперечний зріз [Ka]) або волоски з більш вузькою основою і помітно пористими оболонками [Fa]; покривні волоски, які не мають включень, більш подовжені й мають потовщені гладкі оболонки [Hb]; фрагменти верхньої епідерми приквітка (вигляд з поверхні [B, F, L]) з багатокутних клітин із жорсткими стінками й іноді з тонкою смугастою кутикулою [Bb], цистолітовмісних покривних волосків [Ba, Fa] і невеликих залозистих волосків (вигляд з поверхні [Bc], вигляд збоку [La, Lb]); верхня епідерма з прилеглою палісадною паренхімою, деякі клітини якої містять дрібні друзи кальцію оксалату [Bd]; фрагменти нижньої епідерми приквітка [D] з клітин із дещо звивистими стінками [Db], аноміцитними продихами (2.8.3) [Dc], дрібними залозистими волосками [Dd] і залозистими волосками з багатоклітинною ніжкою і багатоклітинною голівкою [Da]; фрагменти пластинки приквітка (поперечний зріз [K]) з верхньої епідерми, покритого кутикулою [Kb], з прямокутних клітин, цистолітовмісних покривних волосків [Ka] і палісадної паренхіми, деякі клітини якої містять дрібні друзи кальцію оксалату [Kc]; фрагменти нижньої епідерми приквітка [H] з дещо хвилястими клітин [Hc], залозистих волосків із короткою ніжкою [Ha],

аномоцитних продихів [Hd], покривних волосків без включень [Hb] і дрібних залозистих волосків [He]; під епідермою приквітка виявляються дрібні друзи кальцію оксалату в клітинах мезофіла [Hf]; фрагменти оранжево-коричневих приймочок із клітин епідерми з дуже тонкими, дещо помітними стінками, з великими округлими сосочками [G]; фрагменти осі суцвіття [N] із целюлозних волокон, спіральних [Na] або кільчастих судин і клітин серцевини із сітчастими оболонками [Nb], деякі з яких містять друзи кальцію оксалату приблизно 30 мкм у діаметрі; вільні друзи кальцію оксалату [M].

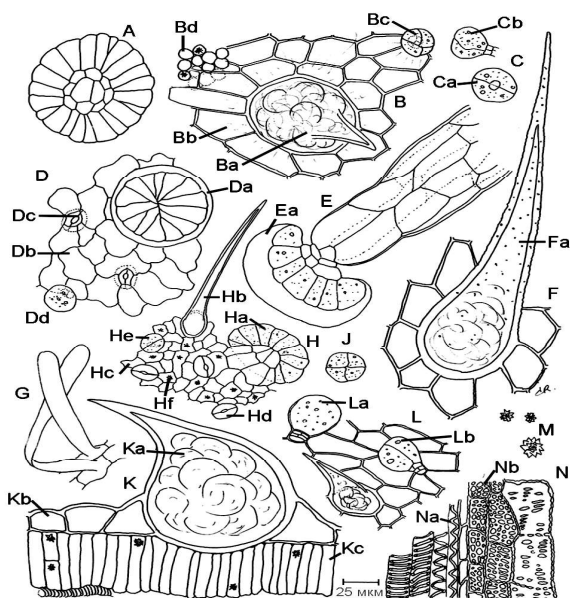


Рисунок 3028.-1. Діагностичні структури конопель квіток (ідентифікація В)

**С.** Високоєфективна тонкошарова хроматографія (2.8.25).

**Випробовуваний розчин.** 0.5 г різаної або подрібненої (непросіяної) сировини поміщають у пробірку, додають 5.0 мл метанолу Р, закривають пробірку, перемішують із використанням вихрової мішалки протягом 10 с, обробляють ультразвуком протягом 5 хв і потім перемішують із використанням вихрової мішалки протягом 10 с. Повторюють цю операцію двічі, центрифугують і використовують надосадову рідину.

**Розчин порівняння (а).** 5.0 мг канабідіолу Р розчиняють в 1.0 мл  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолу розчину Р.

**Розчин порівняння (b).** 0.25 мл розчину порівняння (а) доводять метанолом Р до об'єму 1.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 1 мг канабідіолу Р і 1 мг канабідіолової кислоти Р розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1.0 мл.

**Маркер інтенсивності (розчини порівняння (а) і (b)):**  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол.

**Пластинка:** ТШХ-пластинка із шаром силікагелю октадецилсилільного  $F_{254}$  Р (2–10 мкм).

**Рухома фаза:** вода Р — оцтова кислота льодяна Р — метанол Р (10:10:80).

**Нанесення:** 2.0 мкл, смугами 8 мм.

**Відстань, що має пройти рухома фаза:** 70 мм від нижнього краю пластинки.

**Висушування:** у потоці повітря за кімнатної температури протягом 5 хв.

**Виявлення:** обробляють ваніліну реактивом Р, нагрівають за температури 100 °С протягом 3 хв, охолоджують протягом 3 хв і переглядають за денного світла.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (с):

— на хроматограмі виявляються дві чіткі зони в середній третині хроматограми, які можуть перетинатися; нижня зона (канабідіолова кислота) і верхня зона (канабідіол) виявляються як зони від сірого до червонувато-фіолетового кольору.

**Результати:** нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння (а) та випробовуваного розчину. На хроматограмі випробовуваного розчину також можуть виявлятися інші, дуже слабкі зони. Зона  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолової кислоти, якщо наявна, більш інтенсивна, ніж зона  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолу. Зона канабідіолової кислоти, якщо наявна, більш інтенсивна, ніж зона канабідіолу.

Верхня частина пластинки			
канабідіол: червонувато-фіолетова зона		червонувато-фіолетова зона, від слабкої до дуже слабкої (канабідіол)	червонувато-фіолетова зона, від слабкої до дуже слабкої (канабідіол)
$\Delta^9$ -тетрагідроканабінол: червонувато-фіолетова зона	червонувато-фіолетова зона, від слабкої до еквівалентної ( $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол)	червонувато-фіолетова зона, інтенсивна (канабідіолова кислота)	червонувато-фіолетова зона, інтенсивна (канабідіолова кислота)
		червонувато-фіолетова, слаба ( $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол)	зона, від сірої до червонувато-фіолетової, дуже слаба, може бути відсутня ( $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол)
	червонувато-фіолетова зона, інтенсивна ( $\Delta^9$ -тетрагідроканабіолова кислота)	червонувато-фіолетова зона ( $\Delta^9$ -тетрагідроканабіолова кислота)	червонувато-фіолетова зона, дуже слаба ( $\Delta^9$ -тетрагідроканабіолова кислота)

Розчин порівняння (а)	Випробовуваний розчин (ТГК-домінуючий тип)	Випробовуваний розчин (ТГК/КБД-проміжний тип)	Випробовуваний розчин (КБД-домінуючий тип)
-----------------------	--------------------------------------------	-----------------------------------------------	--------------------------------------------

## ВИПРОБУВАННЯ

**Сумарний канабінол.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин (а).* 0.5 г різаної або подрібненої (непросіяної) сировини поміщають у центрифужну пробірку з кришкою, що закручується, додають 40 мл *етанолу (96 %) Р*, струшують протягом 15 хв, центрифугують за 1700 г і переносять прозору надосадову рідину в колбу. Повторюють екстракцію двічі з 25 мл *етанолу (96 %) Р*, комбінують надосадові рідини, доводять їх об'єм до 100.0 мл *етанолом (96 %) Р* і фільтрують через мембранний фільтр (номінальний розмір пор — 0.22 мкм).

*Випробовуваний розчин (б).* 1.0 мл випробовуваного розчину (а) доводять *метанолом Р* до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* Розчиняють 20.0 мг *ФСЗ канабідіолу для канабіса в метанолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 5.0 мл розчину порівняння (а) доводять *метанолом Р* до об'єму 20.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* 10.0 мл розчину порівняння (а) доводять *метанолом Р* до об'єму 25.0 мл.

*Розчин порівняння (д).* 50 мг *ФСЗ конопель квіток для перевірки придатності хроматографічної системи* поміщають у центрифужну пробірку з кришкою, що закручується, додають 4 мл *етанолу (96 %) Р*, струшують протягом 15 хв, центрифугують за 1700 г і переносять прозору надосадову рідину в колбу. Повторюють екстракцію двічі з 2.5 мл *етанолу (96 %) Р*, комбінують надосадові рідини, доводять їх об'єм до 10.0 мл *етанолом (96 %) Р* і фільтрують крізь мембранний фільтр (номінальний розмір пор — 0.22 мкм).

*Розчин порівняння (е).* 1 мл розчину порівняння (д) доводять *метанолом Р* до об'єму 10 мл.

**Колонка:**

— *розмір:* 0.125 м × 4.6 мм;

— *нерухома фаза:* *силікагель для хроматографії октадецилсилільний, з твердим ядром, полярною вставкою, ендкепований Р (2.7 мкм);*

— *температура:* 35 °С.

*Рухома фаза:* розчин 0.1 % (об/об) *трифтороцтової кислоти Р — ацетонітрил для хроматографії Р (41:59).*

*Швидкість рухомої фази:* 0.8 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 288 нм.

*Інжекція:* 5 мкл випробовуваного розчину (а) й розчинів порівняння (б) і (д).

*Ідентифікація піків:* використовують хроматограму розчину порівняння (б) для ідентифікації піка канабідіолу; використовують хроматограму, що надається до *ФСЗ конопель квіток для перевірки придатності хроматографічної системи*, і хроматограму розчину порівняння (д) для ідентифікації піків  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолу,  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолової кислоти, канабідіолової кислоти, канабінолу, канабінолової кислоти, канабіхромену, канабігеролу й канабігеролової кислоти.

*Відносне утримування* до канабідіолу (час утримування канабідіолу — приблизно 6.9 хв): канабідіолової кислоти — приблизно 1.10; канабігеролу — приблизно 1.17; канабінолу — приблизно 1.48; канабігеролової кислоти — приблизно 1.63;  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолу — приблизно 1.76; канабінолової кислоти — приблизно 2.38; канабіхромену — приблизно 2.48;  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолової кислоти — приблизно 2.78.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (д):

— *ступінь розділення:* не менше 2.0 між піками канабігеролової кислоти й  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолу;

— *відношення «пік / западина»:* не менше 1.5, де  $H_p$  — висота над базовою лінією піка, відповідного канабігеролу, і  $H_v$  — висота над базовою лінією найнижчої точки кривої, що розділяє цей пік і пік, відповідний канабідіоловій кислоті; не менше 5.0, де  $H_p$  — висота над базовою лінією піка, відповідного канабінолової кислоті, і  $H_v$  — висота над базовою лінією найнижчої точки кривої, що розділяє цей пік і пік, відповідний канабіхромену.

Вміст сумарного канабінолу, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{((A_1 \times 0.405) + (A_3 \times 0.901 \times 0.876)) \times m_2 \times p}{A_2 \times m_1 \times 4}$$

де  $A_1$  — площа піка канабінолу на хроматограмі випробовуваного розчину (а);

$A_2$  — площа піка канабідіолу на хроматограмі розчину порівняння (б);

$A_3$  — площа піка канабінолової кислоти на хроматограмі випробовуваного розчину (а);

$m_1$  — маса наважки випробовуваної сировини, використаної для приготування випробовуваного розчину (а), у грамах;

$m_2$  — маса наважки *ФСЗ канабідіолу для канабіса*, використаного для приготування розчину порівняння (а), у грамах;

$p$  — вміст канабідіолу у *ФСЗ канабідіолу для канабіса*, у відсотках;

0.405 — коефіцієнт перерахунку між канабінолом і канабідіолом;

0.901 — коефіцієнт перерахунку між канабіноловою кислотою і канабідіолом;

0.876 — відношення молекулярної маси канабінолу до молекулярної маси канабінолової кислоти.

*Нормування:*

— сумарний канабінол: не більше 2.0 %.

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 2 %. Якщо рослинну сировину призначають пацієнтам як лікарський засіб, вона не має містити насіння і ціла сировина не має містити листків довжиною більш ніж 1.0 см. Визначення проводять, використовуючи 25—30 г.

**Втрата в масі під час висушування (2.2.32).** Не більше 12.0 %. 1.000 г різаної або подрібненої (непросіяної) сировини сушать над приблизно 100 г молекулярного сита Р за тиску від 1.5 кПа до 2.5 кПа за температури 40 °С протягом 24 год.

**Арсен (2.4.27).** Не більше 0.2 ppm, якщо рослинну сировину призначають пацієнтам як лікарський засіб.

**Кадмій (2.4.27).** Не більше 1.0 ppm, якщо рослинну сировину призначають пацієнтам як лікарський засіб.

**Свинець (2.4.27).** Не більше 5.0 ppm, якщо рослинну сировину призначають пацієнтам як лікарський засіб.

**Ртуть (2.4.27).** Не більше 0.1 ppm.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Ця методика валідована для діапазону вмісту  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолу,  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолової кислоти, канабідіолу й канабідіолової кислоти відповідно від 0.2 % до 32.0 %.

Рідинна хроматографія (2.2.29), як описано у випробуванні «Сумарний канабінол», з такими змінами.

**Інжекція:** випробовуваний розчин (b) й розчини порівняння (c) і (e).

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (e):

— ступінь розділення: не менше 2.0 між піками канабідіолу й канабідіолової кислоти.

Вміст сумарного тетрагідроканабінолу, у перерахунку на  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{((A_1 \times 1.097) + (A_3 \times 0.691 \times 0.877)) \times m_2 \times p \times 4}{A_2 \times m_1},$$

де  $A_1$  — площа піка  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолу на хроматограмі випробовуваного розчину (b);

$A_2$  — площа піка канабідіолу на хроматограмі розчину порівняння (c);

$A_3$  — площа піка  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолової кислоти на хроматограмі випробовуваного розчину (b);

$m_1$  — маса наважки випробовуваної сировини, використаної для приготування випробовуваного розчину (a), у грамах;

$m_2$  — маса наважки ФСЗ канабідіолу для канабіса, використаного для приготування розчину порівняння (a), у грамах;

$p$  — вміст канабідіолу у ФСЗ канабідіолу для канабіса, у відсотках;

1.097 — коефіцієнт перерахунку між  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолом і канабідіолом;

0.691 — коефіцієнт перерахунку між  $\Delta^9$ -тетрагідроканабіноловою кислотою і канабідіолом;

0.877 — відношення молекулярної маси  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолу до молекулярної маси  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінолової кислоти.

Вміст сумарного канабідіолу, у перерахунку на канабідіол, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{(A_1 + (A_3 \times 0.596 \times 0.877)) \times m_2 \times p \times 4}{A_2 \times m_1},$$

де  $A_1$  — площа піка канабідіолу на хроматограмі випробовуваного розчину (b);

$A_2$  — площа піка канабідіолу на хроматограмі розчину порівняння (c);

$A_3$  — площа піка канабідіолової кислоти на хроматограмі випробовуваного розчину (b);

$m_1$  — маса наважки випробовуваної сировини, використаної для приготування випробовуваного розчину (a), у грамах;

$m_2$  — маса наважки ФСЗ канабідіолу для канабіса, використаного для приготування розчину порівняння (a), у грамах;

$p$  — вміст канабідіолу у ФСЗ канабідіолу для канабіса, у відсотках;

0.596 — коефіцієнт перерахунку між канабідіоловою кислотою і канабідіолом;

0.877 — відношення молекулярної маси канабідіолу до молекулярної маси канабідіолової кислоти.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають відсотковий вміст сумарного тетрагідроканабінолу й сумарного канабідіолу.

Також на етикетці зазначають, якщо рослинну сировину призначають пацієнтам як лікарський засіб.