

Влияние фазового состояния дигидрокверцетина на фармако-технологические свойства таблеток для рассасывания

Р.П. Терехов, М.Н. Анурова, И.А. Селиванова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет);
Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая ул. д. 8, стр. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Терехов Роман Петрович – ассистент кафедры химии Института фармации Сеченовского Университета. Тел.: +7 (965) 232-51-22. E-mail: r.p.terekhov@yandex.ru. ORCID:0000-0001-9206-8632

Анурова Мария Николаевна – доцент кафедры фармацевтической технологии Института фармации Сеченовского Университета, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (903) 279-02-59. E-mail: amn25@yandex.ru

Селиванова Ирина Анатольевна – профессор кафедры химии Института фармации Сеченовского Университета, доктор фармацевтических наук. Тел.: +7 (917) 504-77-55. E-mail: irinaselivanova@yandex.ru. ORCID:000-0002-2244-445X

РЕЗЮМЕ

Введение. Дигидрокверцетин (ДКВ) оказывает противовоспалительное и антибактериальное действие, что позволяет считать данное соединение перспективным кандидатом для разработки препарата нозологической группы «Боль в горле» в форме таблеток для рассасывания.

Цель исследования – разработка оптимального состава таблеток для рассасывания на основе ДКВ с учетом фазового состояния субстанции.

Материал и методы. Объект исследования – таблетки для рассасывания на базе аморфной модификации ДКВ. Оптимизацию состава таблеток осуществляли на основе следующих показателей: распадаемость, прочность на раздавливание, прочность на истирание и растворение.

Результаты. Эмпирически подобранная оптимальная масса таблеток для рассасывания составляла 300 мг при соотношении компонентов: ДКВ, сахароза, кросповидон, кальция стеарат и ментол 7:87:3:1:2 (% масс.). Выявлено статистически значимое различие по показателю распадаемость между таблетками с описанным выше составом на базе кристаллической и аморфной форм (7,1 и 36,4 мин соответственно). Профили растворения таблеток на базе двух модификаций ДКВ были не эквивалентными (коэффициент различия – 23,0%; коэффициент подобию – 42,8%), при этом для таблеток на базе аморфной формы ДКВ отмечен более пролонгированный режим высвобождения.

Заключение. Оптимальный состав таблеток для рассасывания содержал аморфную форму ДКВ, сахарозу, кросповидон, кальция стеарат и ментол в соотношении 20:265:8:2:5 (мг). Показатели прочности на раздавливание, прочности на истирание и распадаемости соответствовали требованиям Государственной фармакопеи XIV издания (ГФ РФ XIV). Разработанные таблетки для рассасывания являются перспективным объектом для дальнейших исследований.

Ключевые слова: дигидрокверцетин (таксифолин), таблетки для рассасывания, фитопрепарат, профиль растворения, биофармация, боль в горле.

Для цитирования: Терехов Р.П., Анурова М.Н., Селиванова И.А. Влияние фазового состояния дигидрокверцетина на фармако-технологические свойства таблеток для рассасывания. Фармация, 2020; 69 (2): 44–49. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-02-08>

THE IMPACT OF THE PHASE STATE OF DIHYDROQUERCETIN ON THE PHARMACOLOGICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF LOZENGES

R.P. Terekhov, M.N. Anurova, I.A. Selivanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Terekhov Roman Petrovich – faculty member at the Department of Chemistry, Institute of Pharmacy, Sechenov University. Tel.: +7 (965) 232-51-22. E-mail: r.p.terekhov@yandex.ru. ORCID:0000-0001-9206-8632

Anurova Maria Nikolaevna – associate professor at the Department of Pharmaceutical Technology, Institute of Pharmacy, Sechenov University, PhD. Tel.: +7 (903) 279-02-59. E-mail: amn25@yandex.ru.

Selivanova Irina Anatolyevna – professor at the Department of Chemistry, Institute of Pharmacy, Sechenov University, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (917) 504-77-55. E-mail: irinaselivanova@yandex.ru. ORCID:000-0002-2244-445X

SUMMARY

Introduction. Dihydroquercetin (DHQ) has anti-inflammatory and antibacterial activities, which allows this compound to be considered as a promising candidate for designing lozenges in the treatment of the nosological entity sore throat.

Objective: to develop the optimal composition of lozenges based on DHQ in terms of its phase state.

Material and methods. The investigation object was lozenges based on the amorphous modifications of DHQ. The composition of the tablets was optimized by the following indicators: disintegration, crushing strength, abrasion resistance, and dissolution.

Results. The empirically selected optimal weight of the lozenges was 300 mg with a ratio of the components: DHQ, sucrose, crospovidone, calcium stearate, and menthol (7:87:3:1:2) (wt%). There was a statistically significant difference in disintegration time between the lozenges with the above described composition based on crystalline and amorphous formulations (7.1 and 36.4 min, respectively). The dissolution profiles of the tablets based on two DHQ modifications were not equivalent (difference coefficient, 23.0%; similarity factor, 42.8%), while a more prolonged release mode was noted for tablets based on the amorphous formulation of DHQ.

Conclusion. The optimal composition of the lozenges comprised the amorphous formulation of DHQ, sucrose, crospovidone, calcium stearate, and menthol in a ratio of 20:265:8:2:5 (mg). The crushing strength, abrasion resistance, and disintegration met the requirements of the State Pharmacy, 14th edition (RF SP-14). The designed lozenges are a promising target for further investigations.

Key words: dihydroquercetin (taxifolin), lozenges, phytopreparation, dissolution profile, biopharmacy, sore throat.

For citation: Terekhov R.P., Anurova M.N., Selivanova I.A. The impact of the phase state of dihydroquercetin on the pharmacological and technological properties of lozenges. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2020; 70 (2): 44–49. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-02-08>

Введение

Многие инфекционные и иммунные заболевания сопровождаются симптомом «Боль в горле», который оказывает существенное влияние на качество жизни. В настоящее время на фармацевтическом рынке России имеются лекарственные средства (ЛС) для купирования нежелательных симптомов. Значительная часть препаратов по данной нозологии представлена в форме таблеток для рассасывания, которые характеризуются местным действием и высокой комплаентностью у пациентов [1]. Однако число фитопрепаратов в этой группе ограничено [2]. Дигидрокверцетин (ДКВ) – 2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-4Н-1-бензапиранон-4 – представляет интерес как кандидат для разработки нового лекарственного препарата по показанию «Боль в горле».

ДКВ является классическим примером биофлавоноида с высокой способностью связывать свободные радикалы, широким спектром биологической активности и высоким профилем безопасности [3]. Среди его терапевтических эффектов можно выделить противовоспалительное действие и способность подавлять жизнедеятельность патогенных микроорганизмов [4]. Производство этого биофлавоноида обеспечено надежной сырьевой базой; он выпускается в промышленных масштабах в кристаллической форме в виде фармацевтической субстанции.

В последнее время из кристаллической формы получены новые модификации ДКВ, характеризующиеся улучшенной растворимостью в воде при комнатной температуре [5–8]. Для кристаллической и аморфной модификаций был проведен сопоставительный анализ морфологических, фи-

зико-химических и технологических характеристик, в результате которого выявлена перспективность данных объектов для создания таблеток.

Цель исследования – разработка оптимального состава таблеток для рассасывания с ДКВ с учетом фазового состояния субстанции.

Материал и методы

Объектом исследования служили таблетки для рассасывания на основе аморфной модификации ДКВ (ДКВа), полученной из древесной лиственницы даурской (*Larix daurica* Turcz.) и высушенной методом распыления [6]. Объект сравнения – таблетки для рассасывания на базе кристаллической формы (ДКВк), представляющей собой коммерчески доступную фармацевтическую субстанцию ДКВ (ФС №000388-270812, ЗАО Аметис, Россия).

При разработке состава таблеток для рассасывания были предложены вспомогательные вещества. В качестве наполнителя рассматривали сахарозу (САХ) – Sudzucker AG, Германия, маннитол (МАН) и сорбитол (СОР) – Roquette, Франция; разрыхляющими агентами служили натрия крахмалагликолят (НКГ) – JRS Pharma, Германия и кросповидон (КР) – ISP Inc, Германия. Как антифрикционный компонент применяли кальция стеарат (КС) – ЛДХим, Россия; а для коррекции вкуса использовали аспартам (АС) и ментол (МЕН) – Sigma-Aldrich, США.

Для построения калибровочного графика при количественном определении ДКВ применяли государственный стандартный образец (ГСО) ДКВ – ФС 42-3853-99.

Таблетки для рассасывания массой 300 мг были получены путем прямого прессования на

лабораторном механическом прессе для таблетирования. Давление составляло около 7 атм (70 кН) и регулировалось встроенным динамометром.

Распадаемость полученных таблеток анализировали на приборе Erweka D-63150 (Германия) объемом 1 л при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. В отсутствие жестких требований к растворителю, в качестве среды испытания использовали воду очищенную, согласно рекомендациям ОФС.1.4.1.0015.15 ГФ РФ XIV [9].

Прочность на раздавливание оценивали на приборе Erweka ТВН-100 (Германия), прочность на истирание – на приборе Erweka TAR 220 (Германия). Растворение испытывали на приборе Erweka DT-600 (Германия) с вращающейся лопастной мешалкой в соответствии с методикой ОФС.1.4.2.0013.15ГФ РФ XIV [12] в среде фосфатного буфера (рН = 6,8) объемом 500 мл, при температуре 37°C и при скорости вращения лопастной ме-

шалки 50 об/мин. Количество высвободившегося вещества определяли спектрофотометрически на приборе Cary-100 (Varian, США) по калибровочному графику, построенному по результатам измерения оптической плотности в максимуме поглощения ДКВ при значении рН=6,8 и длине волны 324 нм.

Полученные кривые высвобождения действующего вещества сравнивали по таким показателям кинетики растворения, как константа скорости высвобождения, период полураспада таблетки, коэффициент различия и коэффициент подобия [10].

Результаты и обсуждение

При разработке состава содержание ДКВ в 1 таблетке составляло 20 мг, что соответствовало его разовой терапевтической дозе [5]. В качестве субстанции для оптимизации состава использовали новую аморфную форму с модифицированными физико-химическими свойствами: изотропностью, очень хорошей сыпучестью (угол естественного откоса – $29,6^\circ$) и улучшенной растворимостью. Всего было изготовлено 18 составов, разделенных на 2 группы по массе: 150 и 300 мг. Таблетки в каждой группе различались по составу вспомогательных веществ (табл. 1). Выбор вспомогательных веществ был основан на контент-анализе данных литературы. Предпочтение отдавалось наиболее распространенным соединениям, применяемым при разработке таблеток для рассасывания [1]. Доля антифрикционных агентов, согласно требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 ГФ РФ XIV не превышала 1%. Добавление АСП и МЕН обусловлено необходимостью маскировки горьковатого вкуса ДКВ. Поскольку любой компонент оказывает биологическое действие на организм, составы разрабатывались таким образом, чтобы оптимизировать фармако-технологические характеристики таблеток и минимизировать присутствие вспомогательных веществ.

Все полученные образцы оценивали по показателю распадаемость (см. рис. 1, а). В ГФ РФ XIV не указаны нормативные временные

Составы таблеток для рассасывания на базе аморфного дигидрокверцетина

The composition of lozenges based on amorphous dihydroquercetin

Состав	Масса компонента, мг								
	ДКВ	САХ	МАН	СОР	НКГ	КР	КС	АСП	МЕН
1	20	–	125	–	3	–	2	–	–
2	20	–	125	–	–	3	2	–	–
3	20	125	–	–	3	–	2	–	–
4	20	125	–	–	–	3	2	–	–
5	20	–	–	125	3	–	2	–	–
6	20	–	–	125	–	3	2	–	–
7	20	–	120	–	3	–	2	–	–
8	20	–	120	–	–	3	2	–	–
9	20	–	–	120	3	–	2	–	–
10	20	–	–	120	–	3	2	–	–
11	20	–	120	–	–	3	2	5	–
12	20	110	–	–	–	8	2	5	5
13	20	125	–	–	–	8	2	5	–
14	20	–	120	–	–	3	2	–	5
15	20	115	–	–	–	8	2	–	5
16	20	–	270	–	–	3	2	–	5
17	20	265	–	–	–	8	2	–	5
18	20	269	–	–	5	–	2	–	4

Таблица 1

Table 1

границы этого показателя для рассасывающихся таблеток, однако отмечено, что можно регламентировать не только максимально допустимое значение, но и минимальное. Одним из достоинств таблеток для рассасывания является длительный режим высвобождения действующего вещества [1]. В качестве нижнего референтного значения было выбрано время 15 мин – максимальное для обычных таблеток, а в качестве максимального – 45 мин, как предельное время испытания распадаемости по ГФ РФ XIV. Образцы таблеток, успешно прошедшие испытание на распадаемость, анализировали по показателю прочность на раздавливание (см. рис. 1, б).

По совокупности обоих показателей оптимальным был признан состав 17 (см. табл. 1). Данное соотношение компонентов использовали для изготовления таблеток с ДКВк для сравнительного анализа технологических параметров.

Сравнительный анализ по показателям «прочность на раздавливание» и «прочность на истирание» существенных различий в таблетках на базе двух модификаций ДКВ не выявил (табл. 2). Оба состава соответствовали требованиям ГФ РФ XIV: прочность на раздавливание превышала 40 Н, а прочность на истирание была менее 3%. Вместе с тем, наблюдались существенные различия по показателю распадаемости (см. табл. 2). Таблетки для рассасывания на базе ДКВк распались быстрее, чем за 15 мин, что выходило за пределы обозначенного референтного периода.

Для сравнительной биофармацевтической характеристики объектов было проведено моделирование процесса высвобождения действующего вещества из таблеток для рассасывания в среде, приближенной к биожидкости ротовой полости. В виду отсутствия подробного описания методики испытания «Растворение» таблеток для рассасывания, условия были подобраны на основании контент-анализа базы данных FDA [11]. В качестве среды был выбран фосфатный буфер со значением pH = 6,8,

которое максимально приближено к значению pH среды слюнной жидкости.

На базе 2 форм ДКВ предварительно методом спектрофотометрии был построен калибровочный график с использованием ГСО ДКВ (рис. 2). В ожидаемом диапазоне концентраций высвобождения ДКВ (от 0 до 40 мг/л) установлена линейная зависимость оптической плотности от концентрации. Коэффициент корреляции для построенного калибровочного графика составлял 0,997, что приемлемо для дальнейшего анализа и позволяет определять содержание ДКВ в среде проведения

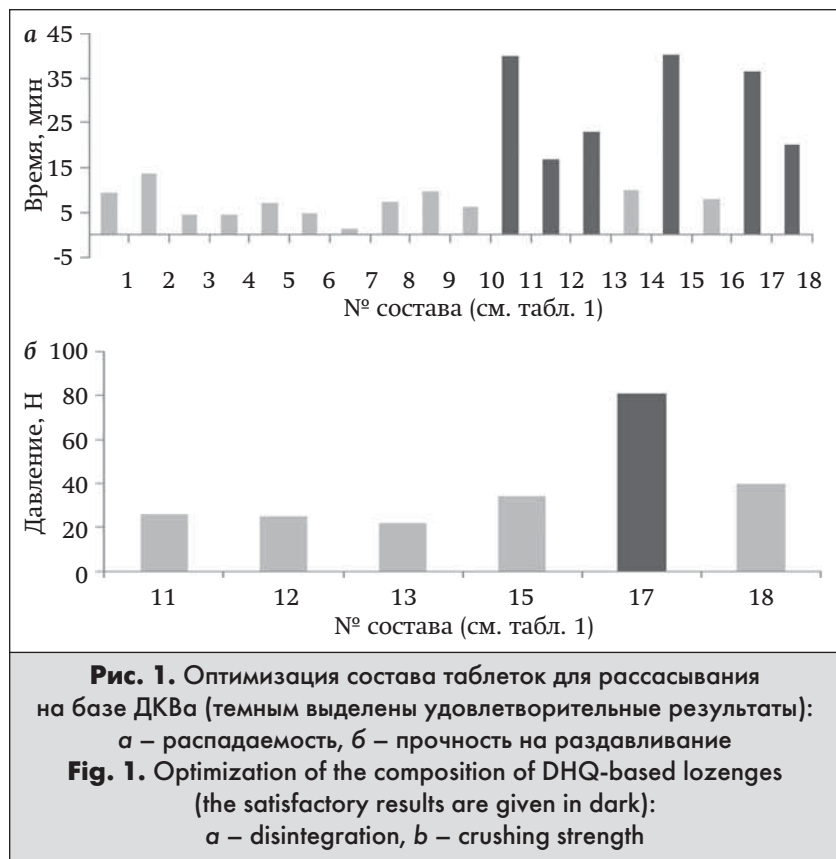


Таблица 2

Технологические параметры таблеток для рассасывания на базе дигидрокверцетина

Table 2

Technological parameters of dihydroquercetin-based lozenges

Показатель качества	Значения для таблеток		Допустимые значения
	ДКВа	ДКВк	
Распадаемость, мин	36,4 ± 2,3	7,1 ± 1,8	От 15,0 до 45,0
Прочность на раздавливание, Н	81,0 ± 23,4	74,9 ± 33,6	Не менее 40,0
Прочность на истирание, %	1,3	0,3	Не более 3,0

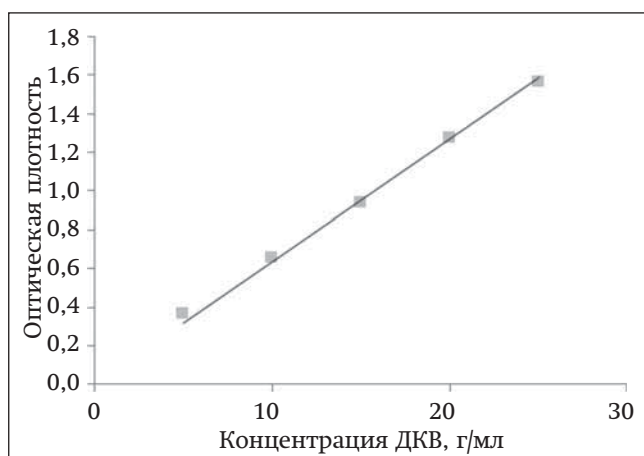


Рис. 2. Калибровочный график для определения концентрации дигидрокверцетина
Fig. 2. Calibration curve for determining the concentration of dihydroquercetin

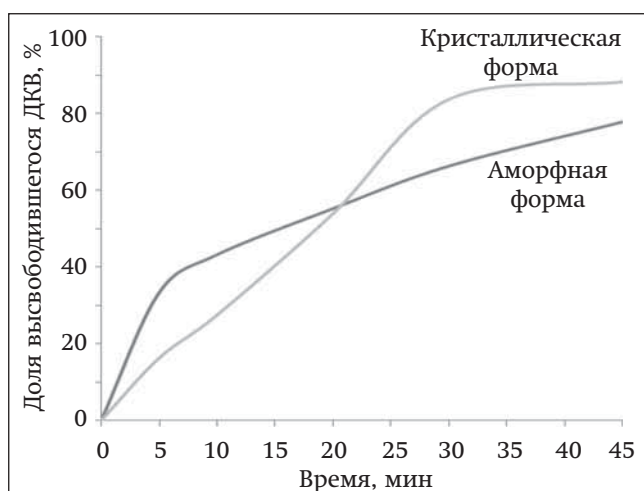


Рис. 3. Профили высвобождения дигидрокверцетина из таблеток
Fig. 3. Release profiles of dihydroquercetin from tablets

Сравнение кинетики растворения таблеток на базе 2 форм дигидрокверцетина

Comparison of the dissolution kinetics of lozenges based on two dihydroquercetin formulations

Показатель	Таблетки с ДКВа	Таблетки с ДКВк
Константа скорости высвобождения действующего вещества, мин ⁻¹	0,034±0,002	0,048±0,002
Период полураспада таблетки, мин	20,63±1,13	14,56±0,48
Коэффициент различия, %	23,0±1,7	
Коэффициент подобия, %	42,8±6,0	

испытания на растворение. На основе полученного калибровочного графика была оценена скорость высвобождения ДКВ из таблеток для рассасывания на базе 2 форм ДКВ (рис. 3). Оба исследуемых объекта соответствовали требованиям ОФС 1.4.2.0014.15 ГФ РФ XIV: по истечении 45 мин высвобождалось не менее 75% действующего вещества. При анализе таблеток на базе ДКВа установлено, что в течение первых 5 мин наблюдался интенсивный рост концентрации и в раствор переходило 43,26% действующего вещества, при использовании ДКВк переход составил 16,25%. В целом, несмотря на улучшенную растворимость, у таблеток на основе ДКВа был отмечен более пролонгированный режим высвобождения, чем у таблеток для рассасывания с ДКВк. Это наблюдение подтверждали данные расчетов констант скорости высвобождения действующего вещества для таблеток на основе ДКВк и ДКВа и периода их полураспада (табл. 3). Данный факт можно объяснить структурными особенностями объекта исследования: благодаря изотропности и аморфной природе ДКВа выступал в качестве связывающего агента при таблетировании. Полученные профили растворения нельзя признать эквивалентными, поскольку коэффициент различия превышал 15% и составлял 23,0%, а коэффициент подобия был меньше 50% и равнялся 42,8%.

Таким образом, установлено влияние фазового состояния субстанции на технологические показатели качества таблеток и биофармацевтические параметры лекарственных препаратов, изготовленных на базе различных форм ДКВ. Полученные данные могут быть полезны при разработке новых фитопрепаратов на основе модификаций ДКВ с улучшенной растворимостью [5–8].

Заключение

В ходе проведенной работы установлено, что фазовое состояние субстанции ДКВ оказывает существенное влияние на фармако-технологические параметры. Выявлены различия в профиле высвобождения действующего вещества из таблеток для рассасывания на базе различных полиморфных модификаций ДКВ. Коэффициент различия составил 23%, коэффициент подобия – 42,8%. Для таблеток на базе ДКВа отмечен более пролонгированный режим высвобождения: период полураспада на 41,7% выше, чем у ДКВк.

Таблица 3

Table 3

Таблетки для рассасывания на базе ДКВа являются перспективным объектом для трансляции из сферы опытно-конструкторских разработок в область доклинических и клинических испытаний.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Мизина П.Г., Гуленков А.С. Таблетки для рассасывания: достижения и перспективы. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2018; 21 (2): 3–11. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-02-01>
2. Регистр лекарственных средств. Справочник лекарств. [Электронное издание]. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru>
3. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Selivanova I.A. Three ABTS+ radical cation-based approaches for the evaluation of antioxidant activity: fast- and slow-reacting antioxidant behavior. Chemical Papers. 2018; 72 (8): 1917–25. <https://doi.org/10.1007/s11696-018-0415-9>
4. Тюкавкина Н.А., Селиванова И.А., Терехов Р.П. Современные тенденции создания лекарственных средств на основе флавоноидов. Фенольные соединения: свойства, активность, инновации. Сборник научных статей по материалам X Международного симпозиума. М.: PRESS-BOOK.RU, 2018; 526–32.
5. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. Томск: изд. Томского университета, 2005: 228.
6. Terekhov R.P., Selivanova I.A., Tyukavkina N.A., Shylov G.V., Utenishev A.N., PorozovYu.B. Taxifolin Tubes: Crystal Engineering and Characteristics. ActaCrystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials. 2019; 75 (2): 175–82. <https://doi.org/10.1107/S2052520619000969>
7. Selivanova I.A., Tyukavkina N.A., Kabluchko T.G., Gorkavenko F.V. Polymorphism of Dihydroquercetin. Oxidative Stress Reduction, Redox Homeostasis and Antioxidants. 14-th ISANH Congress. Paris: International Society of Antioxidants, 2014: 181.
8. Селиванова И.А., Тюкавкина Н.А., Терехов Р.П., Фенин А.А. Стереоиометрия дигидрокверцетина в формате молекулярного дизайна. Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». СПб.: изд. СПХФА; 2016: 563–567.
9. Terekhov R., Selivanova I. Fractal Aggregation of Dihydroquercetin after Lyophilization. Journal of Pharmaceutical Innovation. 2018; 13 (4): 313–20. <https://doi.org/10.1007/s12247-018-9322-4>
10. Терехов Р.П., Селиванова И.А., Жевлакова А.К., Порозов Ю.Б., Дзубан А.В. Анализ физических модификаций дигидрокверцетина *in vitro* и *in silico*. Биомедицинская химия. 2019; 65 (2): 152–8. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196502152>
11. Терехов Р.П., Селиванова И.А., Анурова М.Н. Анализ полиморфных модификаций дигидрокверцетина. Фармация. Специальный выпуск. Сборник материалов конференции «Молодая фармация – потенциал будущего», 2018: 660–3.
12. Государственная фармакопея РФ XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>

13. Биофармация. Под ред. В.В. Гладышева. Днепр: ЧМП «Экономика», 2018: 250.

14. U.S. Food & Drug Administration [Electronic resource]. Access mode: <https://www.fda.gov>

References

1. Mizina P.G., Gulenkov A.S. The orally disintegrating tablets: the achievements and prospects. Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii, 2018; 21 (2): 3–11. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-02-01> (in Russian).
2. Register of medicines. Drug Reference. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.rlsnet.ru> (in Russian).
3. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Selivanova I.A. Three ABTS+ radical cation-based approaches for the evaluation of antioxidant activity: fast- and slow-reacting antioxidant behavior. Chemical Papers. 2018; 72 (8): 1917–25. <https://doi.org/10.1007/s11696-018-0415-9>
4. Tyukavkina N.A., Selivanova I.A., Terekhov R.P. Modern trends of flavonoid drugs development. Phenolic compounds: properties, activity, innovations. Materials X International Symposium. Moscow: PRESS-BOOK.RU, 2018; 526–32 (in Russian).
5. Plotnikov M.B., Tyukavkina N.A., Plotnikova T.M. Medicines based on dikvertin. Tomsk: Izdatelstvo Tomskogo universiteta, 2005: 228 (in Russian).
6. Terekhov R.P., Selivanova I.A., Tyukavkina N.A., Shylov G.V., Utenishev A.N., PorozovYu.B. Taxifolin Tubes: Crystal Engineering and Characteristics. ActaCrystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials. 2019; 75 (2): 175–82. <https://doi.org/10.1107/S2052520619000969>
7. Selivanova I.A., Tyukavkina N.A., Kabluchko T.G., Gorkavenko F.V. Polymorphism of Dihydroquercetin. Oxidative Stress Reduction, Redox Homeostasis and Antioxidants. 14-th ISANH Congress. Paris: International Society of Antioxidants, 2014: 181.
8. Selivanova I.A., Tyukavkina N.A., Terekhov R.P., Fenin A.A. Stereoisomerism of Dihydroquercetin Based on Molecular Modeling. Proceedings of the IV All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation «National Healthcare Innovations». SPb.:izd. SPKhFA; 2016: 563–7 (in Russian).
9. Terekhov R., Selivanova I. Fractal Aggregation of Dihydroquercetin after Lyophilization. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2018; 13 (4): 313–20. <https://doi.org/10.1007/s12247-018-9322-4>
10. Terekhov R.P., Selivanova I.A., Zhevlaikova A.K., PorozovYu.B., Dzuban A.V. Analysis of dihydroquercetin physical modification via *in vitro* and *in silico* method. Biomeditsinskaya Khimiya, 2019; 65 (2): 152–8. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196502152> (in Russian).
11. Terekhov R.P., Selivanova I.A., Anurova M.N. Analysis of Dihydroquercetin Polymorphic Modifications. Pharmacy. Specialissue. Proceedings of conference «Molodaya farmatsiya – potentsyalbudushchego», 2018: 660–3 (in Russian).
12. The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIV-ed. [Electronic resource]. Access mode: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (in Russian).
13. Biofarmatsiya. (ed V.V. Gladishev). Dnipro: ChMP «Economica», 2018: 250 (in Russian).
14. U.S. Food & Drug Administration. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.fda.gov>

Поступила 14 мая 2019 г.

Received 14 May 2019

Принята к публикации 3 октября 2019 г.

Accepted 03 October 2019