










Н.П. Антонова 
Е.П. Шефер 
С.С. Прохвятилова 
Н.Е. Семенова 
В.Н. Макухин 
С.А. Кучугурин 
М.С. Зотова 

Сравнительная оценка требований к качеству лекарственных препаратов, содержащих диосмин

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Шефер Елена Павловна; shefer@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

В настоящее время существует потребность в унификации подходов к стандартизации препаратов диосмина в связи с увеличением объема проведения регистрационной и пострегистрационной экспертизы препаратов этой группы, а также с необходимостью разработки фармакопейной статьи на препараты диосмина для Государственной фармакопеи Российской Федерации. **Цель работы:** определение подхода к стандартизации лекарственных препаратов, содержащих диосмин. **Материалы и методы:** объектами исследования служили данные научных публикаций, а также частные монографии ведущих зарубежных фармакопей. Экспериментальная работа проводилась на образцах препаратов диосмина в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 500 и 1000 мг, отечественных и зарубежных производителей. Исследование осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity II DAD System. В качестве стандартных образцов использовали диосмин квалификации USP RS, гесперидин квалификации EP CRS и диосмин для проверки пригодности хроматографической системы квалификации EP CRS для идентификации примесей А, В, С, D, Е и F. **Результаты:** проведен аналитический обзор требований к качеству лекарственных препаратов, содержащих диосмин, с анализом экспериментальных данных, полученных в ходе регистрационной и пострегистрационной экспертизы российских и зарубежных лекарственных средств. Сравнительный анализ нормативной документации зарегистрированных лекарственных препаратов, содержащих диосмин, показал различие в подходах к оценке содержания родственных примесей и действующих веществ. Анализ научной литературы, экспериментальных данных и требований нормативных документов в области стандартизации, предъявляемых к стандартизации препаратов, содержащих диосмин, позволяет рекомендовать подход, согласно которому сопутствующие флавоноиды (гесперидин, изорхойфолин, линарин, диосметин), обеспечивающие вклад в фармакологическое действие препарата, нормируются в составе показателя «Количественное определение». Примеси, относящиеся к побочным продуктам при производстве диосмина (примеси А и D), нормируются и оцениваются при испытаниях по показателю «Родственные примеси». **Выводы:** предложено проводить оценку содержания сопутствующих флавоноидов (гесперидина, изорхойфолина, линарина, диосметина) в составе показателя «Количественное определение», примеси А и D, а также единичные неидентифицированные примеси и сумму примесей нормировать в показателе «Родственные примеси».

Ключевые слова: диосмин; гесперидин; очищенная микронизированная флавоноидная фракция; ВЭЖХ; высокоэффективная жидкостная хроматография; Государственная фармакопея Российской Федерации

Для цитирования: Антонова Н.П., Шефер Е.П., Прохвятилова С.С., Семенова Н.Е., Макухин В.Н., Кучугурин С.А., Зотова М.С. Сравнительная оценка требований к качеству лекарственных препаратов, содержащих диосмин. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-420>

N.P. Antonova 
E.P. Shefer  
S.S. Prokhvatilova 
N.E. Semenova 
V.N. Makukhin 
S.A. Kuchugurin 
M.S. Zotova 

Comparative Assessment of Quality Requirements for Medicinal Products Containing Diosmin

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Elena P. Shefer; shefer@expmed.ru

ABSTRACT

Currently, there is an increase in pre- and post-approval testing of medicinal products containing diosmin and hence a need to unify approaches to standardisation of this group of pharmaceuticals. Moreover, the State Pharmacopoeia of the Russian Federation lacks a monograph for these products. **The aim of the study** was to determine an approach to standardisation of medicinal products containing diosmin. **Materials and methods:** the study analysed scientific publications, as well as monographs of leading foreign pharmacopoeias. Experimental work was carried out using samples of diosmin-containing pharmaceuticals in the form of 500 and 1000 mg film-coated tablets produced by Russian and foreign manufacturers. The study involved high performance liquid chromatography with UV detection using an Agilent 1260 Infinity II liquid chromatography system with a diode array detector. The following reference standards were used: a diosmin RS, USP grade; a hesperidin CRS, Ph. Eur. Grade; and a diosmin CRS for testing chromatography system suitability for identification of impurities A, B, C, D, E, and F, Ph. Eur. grade. **Results:** the authors reviewed quality requirements for pharmaceutical products containing diosmin and analysed experimental data obtained during pre- and post-approval testing of Russian and foreign medicines. The comparison of regulatory documents for registered diosmin-containing medicinal products showed a difference in approaches to assessing the contents of related substances and active pharmaceutical ingredients. Having analysed the literature, experimental data and regulatory requirements for standardisation of diosmin-containing pharmaceuticals, the authors recommended an approach to standardisation. According to the approach, concomitant flavonoids (hesperidin, isorchoifolin, linarin, and diosmetin) contributing to the pharmacological activity of a medicinal product are specified as part of Assay, and process-related by-products (impurities A and D) are specified and evaluated as part of Related substances tests. **Conclusion:** the authors propose to evaluate the contents of concomitant flavonoids (hesperidin, isorchoifolin, linarin, diosmetin) under Assay and to specify impurities A and D, as well as single unidentified impurities and total amount of impurities under Related substances.

Key words: diosmin; hesperidin; micronised purified flavonoid fraction; HPLC; high-performance liquid chromatography; State Pharmacopoeia of the Russian Federation

For citation: Antonova N.P., Shefer E.P., Prokhvatilova S.S., Semenova N.E., Makukhin V.N., Kuchugurin S.A., Zotova M.S. Comparative assessment of quality requirements for medicinal products containing diosmin. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-420>

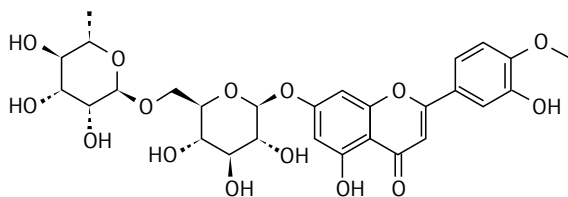
Введение

Диосмин по своей химической структуре является биофлавоноидом и представляет собой соединение полициклической флавоновой структуры с диосметин 7-О-рамнозил-глюкозид (или диосметин 7-О-рутинозид).

Природными источниками, наиболее богатыми диосмином, считаются цитрусовые: незрелые плоды цитрона (*Citrus medica* L.), особенно раз-

новидности «пальцы Будды» (*Citrus medica* var. *sarcodactylis* (Hoola van Nooten) Swingle), и лимона Мейера (*Citrus meyeri* Tanaka). Содержание диосмина в зрелых плодах существенно ниже. Диосмин содержится также в дубровнике обыкновенном (*Teucrium chamaedrys* L.) и иссопе лекарственном (*Hyssopus officinalis* L.), произрастающих в Евразии и Африке, а также в листьях южноафриканского растения бучу (*Agathosma* Willd.) [1, 2].

Впервые сведения о выделении диосмина из растений и синтезе его из гесперидина, полученного из кожуры плодов цитрусовых, были опубликованы в 1925 г. [3]. С тех пор интерес к данному веществу не снижается, и в последнее время наблюдается рост исследований по изучению фармакологического действия диосмина и поиску путей его производства (см., например, [4–7]).



Для фармацевтических целей диосмин получают из гесперидина, который является предшественником диосмина, из-за чего его часто называют «полусинтетическим диосмином». Гесперидин содержится главным образом в пульпе (губчатой части корок) цитрусовых: лимона (*Citrus limon* (L.) Osbeck) [8], помаранца (*Citrus aurantium* L.), мандарина уншиу (*Citrus unshiu* (Tanaka ex Swingle) Marcow) [9] и апельсина (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) [10].

В настоящее время зарегистрировано множество патентов на способы получения диосмина (см., например, [11–13]). Диосмин-сырец, или технический диосмин, получают путем обработки гесперидина галогенами в щелочной среде с последующей нейтрализацией кислотой до выпадения в осадок целевого продукта. Источниками родственных примесей являются гесперидин, который в небольшом количестве остается в неизменном виде после реакции окисления, сопутствующие флавоноиды с близкой ему структурой, такие как изорхойфин и линарин. Среди других примесей в незначительных количествах определяется галоген в свободном или в связанном состоянии, органические растворители, а также побочные продукты производства, образующиеся при расщеплении диосмина под воздействием щелочи или кислоты: ацетоизованиллон и диосметин [14].

Опыт применения лекарственных препаратов на основе диосмина в фармакотерапии

хронических заболеваний венозной и лимфатической систем насчитывает почти 50 лет. Препараты диосмина, относящиеся к группе ангиопротекторных средств, обладают вено-tonизирующим и противовоспалительным действием, улучшают лимфатический дренаж, микроциркуляцию и диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани, уменьшают адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани. Однако препараты, содержащие диосмин, характеризуются низкой биодоступностью (40–57,9%), обусловленной недостаточной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте. Часть диосмина метаболизируется бактериями слепой кишки с образованием гиппуровой и бензойной кислот¹. Вследствие этого клинический эффект наступает медленно и находится в прямой зависимости от длительности приема и суточной дозы диосмина.

Для повышения биодоступности диосмина и оптимизации его суточной дозировки используют разнообразные технологические приемы, такие как ультразвуковая микронизация, изготовление водорастворимых форм препарата и др. [7]. Для производства готовых лекарственных форм используют диосмин в виде субстанции-порошка (фракция флавоноидов с различной степенью дисперсности (очищенная микронизированная флавоноидная фракция), стандартизованная по содержанию диосмина (90%) и гесперидина (10%)) или смесь субстанций диосмина и гесперидина в соотношении 9:1.

В Государственный реестр лекарственных средств² включено 107 записей с международным непатентованным названием (МНН) диосмин, из них субстанций – 32, в лекарственной форме таблетки – 75; с МНН гесперидин+диосмин (очищенная микронизированная флавоноидная фракция) – 122 записи, из них субстанции – 6, в лекарственной форме таблетки – 116. Зарегистрированы препараты с дозировкой действующего вещества диосмин или гесперидин+диосмин 500, 600 и 1000 мг.

Субстанция диосмина описана в Европейской (Ph. Eur.), Американской (USP) и Британской (BP) фармакопеях³, планируется включение в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ).

¹ Справочник лекарственных препаратов Vidal. <https://www.vidal.ru>

² <https://grls.rosminzdrav.ru>

³ Monograph 01/2017:1611. Diosmin. European Pharmacopeia. 10th ed. Strasbourg; 2019.

Dietary Supplement Monographs, Diosmin. United States Pharmacopeia. USP-NF. Rockville, MD; 2022.

Diosmin. Monographs: Medicinal and Pharmaceuticals substances. British Pharmacopeia. London; 2009.

Субстанция диосмина представляет собой гигроскопичный порошок от серовато-желтого до светло-желтого цвета, содержащий от 90,0 до 102,0% диосмина в пересчете на безводное вещество. Требования по содержанию родственных примесей, определяемых высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), в зарубежных фармакопеях различны (табл. 1).

Все нормируемые примеси можно разделить на две группы: примеси флавоноидной природы, обладающие сходным с диосмином фармакологическим действием, и другие примеси, не обладающие подобным диосмину фармакологическим действием. К первой группе относятся гесперидин, изорхойфолин, линарин и диосметин. Три последних флавоноида образуются при синтезе диосмина из родственных примесей гесперицина: изонарингина, неопонцирина и гесперетина соответственно. Ко второй группе можно отнести побочные продукты реакции: ацетоизованиллон и 6-йододиосмин. Ацетоизованиллон образуется путем гидролиза диосмина в результате реакции омыления, 6-йододиосмин является побочным продуктом ацетилгесперицина при йодировании ацетилдиосмина (рис. 1).

Количественное определение действующего вещества в субстанции диосмина проводят

методом ВЭЖХ одновременно с оценкой содержания родственных примесей относительно стандартного образца диосмина. Содержание диосмина в пересчете на безводное вещество регламентируется в диапазоне 90,0–102,0%.

На сегодняшний день существует потребность в унификации подходов к стандартизации препаратов диосмина в связи с увеличением объема проведения регистрационной и пост-регистрационной экспертизы лекарственных средств этой группы препаратов, а также необходимостью разработки фармакопейной статьи на препараты диосмина для ГФ РФ.

Цель работы – определение подхода к стандартизации лекарственных препаратов, содержащих диосмин.

Материалы и методы

Объектами исследования служили данные научных публикаций, а также частные монографии ведущих зарубежных фармакопей (Ph. Eur., USP, BP). Экспериментальную работу проводили на образцах препаратов диосмина – таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 500 и 1000 мг, отечественных и зарубежных производителей. Исследование осуществляли методом ВЭЖХ с УФ-детектированием на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity II DAD System. Хроматографирование проводили

Таблица 1. Требования по содержанию родственных примесей в субстанции диосмина в зарубежных фармакопеях

Table 1. Foreign pharmacopoeias' limits for related substances in the active ingredient diosmin

Название примеси <i>Impurity name</i>		Нормы по USP ⁴ и BP ⁵ <i>Limits according to USP⁴ and BP⁵</i>	Нормы по Ph. Eur. ⁶ <i>Limits according to Ph. Eur.⁶</i>
Примесь А <i>Impurity A</i>	Ацетоизованиллон <i>Acetoisovanillone</i>	≤1%	≤0,5%
Примесь В <i>Impurity B</i>	Гесперидин <i>Hesperidin</i>	≤5%	≤4,0%
Примесь С <i>Impurity C</i>	Изорхойфолин <i>Isorhoifolin</i>	≤3%	≤3,0%
Примесь D <i>Impurity D</i>	6-йододиосмин <i>6-iododiosmin</i>	–	≤0,6%
Примесь E <i>Impurity E</i>	Линарин <i>Linarin</i>	≤3%	≤3,0%
Примесь F <i>Impurity F</i>	Диосметин <i>Diosmetin</i>	≤3%	≤2,0%
Единичная неидентифицированная примесь <i>Individual unidentified impurity</i>		≤1%	≤0,4%
Сумма примесей <i>Total</i>		≤10%	≤8,5%

⁴ United States Pharmacopoeia. Diosmin.

⁵ Diosmin. Monograph. British Pharmacopoeia. London; 2009.

⁶ Monograph 01/2017:1611. Diosmin. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2019.

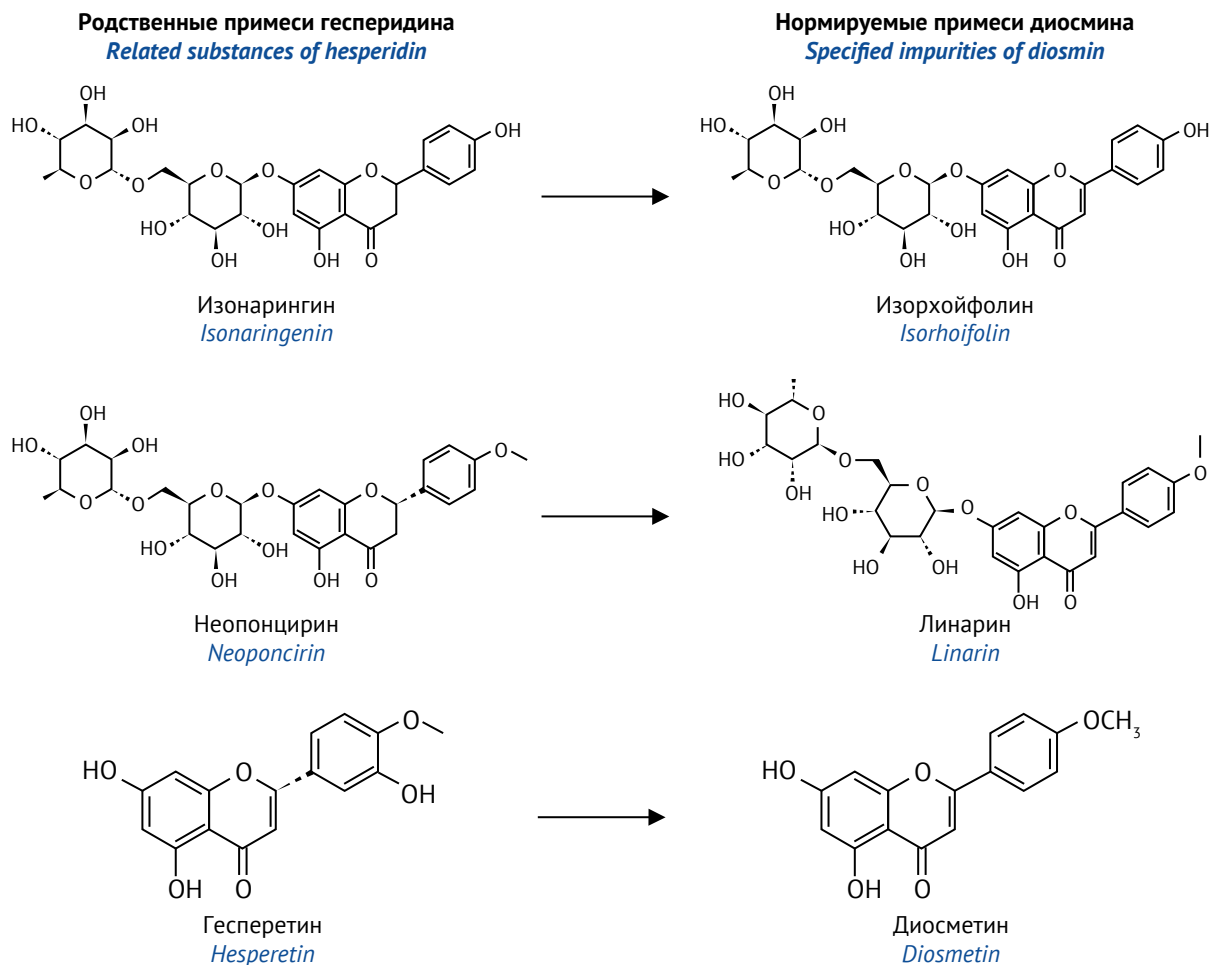


Рис. 1. Образование нормируемых примесей в диосмине из родственных примесей гесперидина

Fig. 1. Formation of specified impurities in diosmin from hesperidin-related substances

на обращенно-фазовой колонке, заполненной силикагелем октадецилсилильным для хроматографии (C18), размер колонки 100×4,6 мм, размер частиц 3 мкм. Детектирование осуществляли с помощью спектрофотометрического детектора при длине волны 275 нм. Скорость потока – 1,5 мл/мин, температура колонки – 40 °С. Подвижная фаза: смесь ацетонитрила, уксусной кислоты ледяной, метанола и воды в объемном соотношении 2:6:28:66.

В качестве стандартных растворов использовали раствор стандартного образца диосмина (квалификации USP RS с содержанием действующего вещества 0,989 мг/мг) с концентрацией 1,0 мг/мл и стандартного образца гесперидина (гесперидин квалификации EP CRS с содержанием действующего вещества 88,9%) с концентрацией 0,05 мг/мл. Испытуемый раствор с концентрацией диосмина около 1,0 мг/мл готовили путем добавления к навеске растертых таблеток

диметилсульфоксида (Scharlau, кат. № SU0165) и нагревания смеси при температуре 85–95 °С не менее 45 мин.

Идентификацию пиков проводили по раствору стандартного образца диосмина (для проверки пригодности хроматографической системы квалификации EP CRS для идентификации примесей А, В, С, D, Е и F (табл. 1)) и по относительным временам удерживания: ацетоизованиллон – 0,5; гесперидин – 0,6; изорхойфолин – 0,8; диосмин – 1; 6-йододиосмин – 2,2; линарин – 2,8; диосметин – 4,5 (рис. 2). Пригодность хроматографической системы оценивали по хроматограмме стандартного образца диосмина по следующим параметрам: значение асимметрии пика диосмина – 1,05; эффективность колонки по пику диосмина 12 028 теоретических тарелок; относительное стандартное отклонение площади пика диосмина – 0,4; критерий разделения пиков гесперидина и изорхойфолина – 3,3.

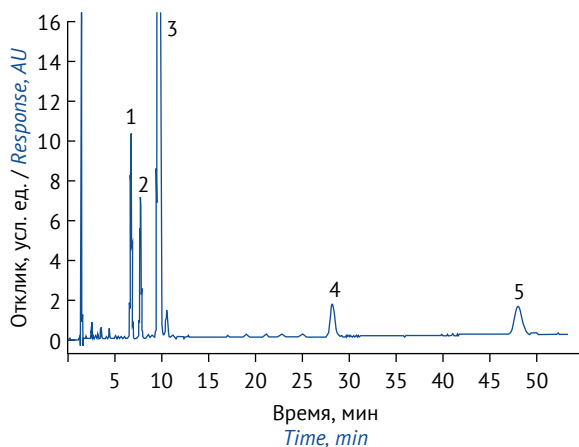


Рис. 2. Хроматограмма испытуемого раствора лекарственного препарата диосмина, таблетки (порядок выхода пиков: 1 – гесперидин, 2 – изорхойфолин, 3 – диосмин, 4 – линарин, 5 – диосметин)

Fig. 2. A typical chromatogram of a test solution of diosmin tablets, showing hesperidin (1), isorhoifolin (2), diosmin (3), linarin (4), and diosmetin (5) peaks in the order of elution

Экспериментальная часть исследования включала определение родственных примесей и содержания диосмина в образцах препаратов, содержащих диосмин, методом ВЭЖХ с использованием подходов, описанных в Ph. Eur.⁷ Расчет содержания примесей изорхойфолина, линарина, диосметина проводили в пересчете на гесперидин. Статистическую обработку экспериментальных данных исследований (доверительная вероятность $P = 95\%$) проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» ГФ РФ XIV изд. с помощью валидированных программ статистической обработки экспериментальных данных (Microsoft Excel) с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата и определением ошибки единичного определения.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования была проведена систематизация подходов к стандартизации препаратов, содержащих диосмин, по показателям «Родственные примеси» и «Количественное определение». Выделены три возможных подхода к оценке содержания родственных примесей и количественного определения.

При первом подходе в показателе «Количественное определение» учитывается содержание диосмина (90%), сопутствующих

флавоноидов (гесперидин, изорхойфолин, линарин, диосметин) (10%), а также рассчитывается сумма флавоноидов (100%) путем арифметического сложения содержания диосмина и всех сопутствующих флавоноидов в пересчете на гесперидин. Расчет содержания примесей А, D и любой другой единичной неидентифицированной примеси нефлавоноидной природы проводится в показателе «Родственные примеси». Сумма всех примесей – не более 2%.

В рамках второго подхода в показателе «Родственные примеси» рассчитывают все примеси флавоноидной и нефлавоноидной природы: гесперидин, изорхойфолин, линарин, диосметин, ацетоизованиллон (примесь А), 6-йододиосмин (примесь D) и любые другие единичные неидентифицированные примеси, что в сумме не должно превышать 13%. В показателе «Количественное определение» наряду с расчетом диосмина (90%) повторно учитывают сумму флавоноидов гесперидина, изорхойфолина, линарина, диосметина (100%).

Третий подход предусматривает выделение в качестве отдельного показателя содержание суммы гесперидина, изорхойфолина, линарина, диосметина, а также суммы флавоноидов без учета диосмина в количестве не более 13%. Показатель «Родственные примеси» учитывает только единичные неидентифицированные примеси и их сумму не более 2%. В показателе «Количественное определение» нормируют содержание диосмина и суммы флавоноидов с повторным учетом результатов из показателя «Флавоноиды» (табл. 2).

В исследуемых образцах препаратов диосмина содержание родственных примесей, не относящихся к сопутствующим флавоноидам, не превышает 2,0% (табл. 3). Примеси, относящиеся к соединениям со сходным фармакологическим эффектом, содержатся в количестве до 10%.

Таким образом, результаты анализа требований, предъявляемых к качеству препаратов, содержащих диосмин, и полученные нами экспериментальные данные позволяют рекомендовать подход, где сопутствующие флавоноиды (гесперидин, изорхойфолин, линарин, диосметин), вносящие вклад в фармакологическое действие препарата, нормируются в разделе «Количественное определение». Примеси, являющиеся побочным продуктом производства диосмина (примеси А и D), а также единичные неидентифицированные примеси и сумма

⁷ Monograph 01/2017:1611. Diosmin. European Pharmacopeia. 10th ed. Strasbourg; 2019.

Таблица 2. Возможные подходы к стандартизации препаратов, содержащих диосмин

Table 2. Requirements for standardisation of medicinal products containing diosmin

№ п/п <i>Item No.</i>	Показатель <i>Parameter</i>		Норма <i>Limits</i>	
1	Родственные примеси <i>Related substances</i>	Примесь А <i>Impurity A</i>	≤1,0%	
		Примесь D <i>Impurity D</i>	≤1,0%	
		Любая единичная неидентифицированная примесь <i>Any individual unidentified impurity</i>	≤1,0%	
		Сумма примесей <i>Total impurities</i>	≤ 2,0%	
	Количественное определение <i>Assay</i>	Диосмин <i>Diosmin</i>		90 ± 5%
		Флавоноиды <i>Flavonoids</i>	Гесперидин (примесь В) <i>Hesperidin (impurity B)</i>	≤6,0%
			Изорхойфолин (примесь С) <i>Isorhoifolin (impurity C)</i>	≤3,0%
			Линарин (примесь Е) <i>Linarin (impurity E)</i>	≤3,0%
			Диосметин (примесь F) <i>Diosmetin (impurity F)</i>	≤3,0%
	Диосмин и сумма флавоноидов в пересчете на гесперидин <i>Diosmin and total flavonoids expressed as hesperidin</i>			100±5%
2	Родственные примеси <i>Related substances</i>	Примесь А <i>Impurity A</i>	≤1,0%	
		Примесь В <i>Impurity B</i>	≤5,0%	
		Примесь С <i>Impurity C</i>	≤3,0%	
		Примесь D <i>Impurity D</i>	≤0,6%	
		Примесь E <i>Impurity E</i>	≤3,0%	
		Примесь F <i>Impurity F</i>	≤3,0%	
		Единичная неидентифицированная примесь <i>Individual unidentified impurity</i>	≤1,0%	
		Сумма неидентифицированных примесей и примеси А, не относящихся к флавоноидам <i>Total non-flavonoid unidentified impurities and impurity A</i>	≤2,0%	
		Сумма примесей <i>Total impurities</i>	≤13,0%	
	Количественное определение <i>Assay</i>	Диосмин <i>Diosmin</i>		90±5%
Суммарное содержание флавоноидов <i>Total flavonoids</i>			100±5%	
3	Родственные примеси <i>Related substances</i>	Любая единичная примесь <i>Any individual impurity</i>	≤1%	
		Сумма примесей <i>Total impurities</i>	≤2%	

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

№ п/п Item No.	Показатель Parameter		Норма Limits
3	Флавоноиды Flavonoids	Гесперидин <i>Hesperidin</i>	≤6%
		Изорхойфолин <i>Isorhoifolin</i>	≤3%
		Линарин <i>Linarin</i>	≤3%
		Диосметин <i>Diosmetin</i>	≤3%
		Сумма флавоноидов (без диосмина) <i>Total flavonoids (excluding diosmin)</i>	6–13%
	Количественное определение Assay	Диосмин <i>Diosmin</i>	90 ± 5%
		Сумма флавоноидов <i>Total flavonoids</i>	100 ± 5%

Таблица 3. Результаты анализа препаратов диосмина по показателям «Родственные примеси» и «Количественное определение»

Table 3. The results of diosmin tablets testing for Related substances and Assay

Показатели Parameters		Норма ⁸ Limits ⁸	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг <i>Film-coated tablets, 1000 mg</i>	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг <i>Film-coated tablets, 500 mg</i>	
Родственные примеси Related substances	Ацетоизованиллон (примесь А) <i>Acetoisovanillone (impurity A)</i>	≤1,0%	0,05%	Не обнаружены <i>Not detected</i>	
	6-йододиосмин (примесь D) <i>6-iododiosmin (impurity D)</i>	≤1,0	0,6%	Не обнаружены <i>Not detected</i>	
	Любая единичная неидентифицированная примесь <i>Any individual unidentified impurity</i>	≤ 1,0%	0,1; 0,6; 0,05; 0,07; 0,1%*	0,5%	
	Сумма примесей <i>Total impurities</i>	≤ 2,0%	1,6%	0,5%	
Количественное определение Assay	Диосмин <i>Diosmin</i>	90±5%	86,4%	90,1%	
	Флавоноиды Flavonoids	Гесперидин (примесь В) <i>Hesperidin (impurity B)</i>	≤ 6,0%	4,3%	3,7%
		Изорхойфолин (примесь С) <i>Isorhoifolin (impurity C)</i>	≤ 3,0%	2,2%	1,7%
		Линарин (примесь Е) <i>Linarin (impurity E)</i>	≤ 3,0%	0,5%	0,9%
		Диосметин (примесь F) <i>Diosmetin (impurity F)</i>	≤ 3,0%	9,3%	7,5%
	Диосмин и сумма флавоноидов в пересчете на гесперидин <i>Diosmin and total flavonoids expressed as hesperidin</i>	100±5%	96%	97,6%	

* обнаружены примеси пяти различных соединений.

* five different impurities were detected.

⁸ Monograph 01/2017:1611. Diosmin. European Pharmacopeia. 10th ed. Strasbourg; 2019.

Таблица 4. Рекомендации по включению показателей в нормативную документацию препаратов, содержащих диосмин

Table 4. Recommended requirements for regulatory standards and specifications for medicinal products containing diosmin

Показатели <i>Parameters</i>		Норма <i>Limits</i>	
Родственные примеси <i>Related substances</i>	Ацетоизованиллон (примесь А) <i>Acetoisovanillone (impurity A)</i>	≤1,0%	
	6-йододиосмин (примесь D) <i>6-iododiosmin (impurity D)</i>	≤1,0%	
	Любая единичная неидентифицированная примесь <i>Any individual unidentified impurity</i>	≤1,0%	
	Сумма примесей <i>Total impurities</i>	≤2,0%	
Количественное определение <i>Assay</i>	Диосмин <i>Diosmin</i>	90 ± 5%	
	Флавоноиды <i>Flavonoids</i>	Гесперидин (примесь В) <i>Hesperidin (impurity B)</i>	≤6,0%
		Изорхойфолин (примесь С) <i>Isorhoifolin (impurity C)</i>	≤3,0%
		Линарин (примесь Е) <i>Linarin (impurity E)</i>	≤3,0%
		Диосметин (примесь F) <i>Diosmetin (impurity F)</i>	≤3,0%
Диосмин и сумма флавоноидов в пересчете на гесперидин <i>Diosmin and total flavonoids expressed as hesperidin</i>	100 ± 5%		

примесей нормируются в разделе «Родственные примеси».

С целью гармонизации подходов к стандартизации лекарственных препаратов, содержащих диосмин, рационально включить в нормативную документацию и проект ФС ГФ РФ требования, приведенные в таблице 4.

Заклучение

Сравнительный анализ требований нормативной документации на лекарственные препараты, содержащие диосмин, показал различие в подходах к расчету содержания родственных

примесей и действующих веществ. Поскольку сопутствующие флавоноиды (гесперидин, изорхойфолин, линарин, диосметин) обладают тем же фармакологическим действием, что и диосмин, то оценку их содержания предложено проводить при анализе препаратов по показателю «Количественное определение». В разделе «Родственные примеси» рекомендуем нормировать только примеси А и D, единичные неидентифицированные примеси и их сумму. Данный подход предлагаем использовать при разработке нормативной документации и проекта ФС ГФ РФ на лекарственные препараты, содержащие диосмин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тараховский ЮС, Ким ЮА, Абдрасилов БС, Музафаров ЕН. *Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина*. Пушино: Synchronbook; 2013. [Tarakhovsky YuS, Kim YuA, Abdrasilov BS, Muzafarov EN. *Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine*. Pushchino: Synchronbook; 2013 (In Russ.)]
2. Teucrium chamaedrys L. — Дубровник обыкновенный. В кн.: Губанов ИА, Киселева КВ, Новиков ВС, Тихомиров ВН. *Иллюстрированный определитель растений Средней России*. Т. 3. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2004. С. 158. [Teucrium chamaedrys L. — Wall germander. In: Gubanov IA, Kise-
3. Oesterle OA, Wander G. Über das „Hesperidin“ einiger Pflanzen. *Helv Chim Acta*. 1925;8(1):519–36. <https://doi.org/10.1002/hlca.19250080179>
4. Талибов ОБ. Диосмин в лечении венозной патологии: основы фармакокинетики и фармакодинамики. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(3):135–40. [Talibov OB. Diosmin in the treatment of venous disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* =

- Pirogov Journal of Surgery*. 2019;(3):135–40 (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/hirurgia2019031135>
- Иванова ЕВ, Черешнева НД. Ангиопротекторы: диосмин, диосмин+гесперидин. Сравнительная характеристика лекарственных препаратов. В кн.: *Современные проблемы медицины и естественных наук*. Сборник статей международной научной конференции. Йошкар-Ола: Марийский государственный университет; 2019. С. 94–7. [Ivanova EV, Cheresheva ND. Angioprotectors: diosmin, diosmin+hesperidin. Comparative characteristics of drugs. In: *Modern problems of medicine and natural sciences*. Collection of articles of the international scientific conference. Yoshkar-Ola: Mari State University; 2019. P. 94–7 (In Russ.)]
 - Стойко ЮМ, Цыплящук АВ, Крыжановский СМ, Маркин СМ. Терапия диосмином при хронических заболеваниях вен в условиях амбулаторной практики: результаты неинтервенционного исследования СТАТУС. *Флебология*. 2020;14(3):230–6. [Stoyko YuM, Tsyplyashchuk AV, Kryzhanovskiy SM, Markin SM. Diosmin therapy for chronic vein diseases in outpatient settings: results of non-intervention STATUS study. *Flebologiya = Phlebology*. 2020;14(3):230–6 (In Russ.)]
<https://doi.org/10.17116/flebo202014031230>
 - Каторкина ЕС, Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Жернакова ЕВ, Степнова МВ. Эффективность применения диосмина для профилактики прогрессирования венозной недостаточности и нарушений гемостаза при менопаузальной гормональной терапии. В кн.: *ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая поликлиника № 15» Г.О. Самара: 70 лет созидания и развития – к новым достижениям*. Сборник научных работ научно-практической конференции. Самара: Самарский государственный медицинский университет; 2018. С. 195–6. [Katorkina ES, Lipatov IS, Tezikov YuV, Zhernakova EV, Stepnova MV. The effectiveness of diosmin for the prevention of progression of venous insufficiency and hemostasis disorders in menopausal hormone therapy. In: *Samara City Clinic No. 15: 70 years of creation and development – to new achievements*. Collection of scientific works of the scientific-practical conference. Samara: Samara State Medical University; 2018. P. 195–6 (In Russ.)]
 - Del Río JA, Fuster MD, Gómez P, Porras I, García-Lidón A, Ortuño A. Citrus limon: a source of flavonoids of pharmaceutical interest. *Food Chem*. 2004;84(3):457–61.
[https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(03\)00272-3](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(03)00272-3)
 - Tanaka T, Tanaka T, Tanaka M, Kuno T. Cancer chemoprevention by citrus pulp and juices containing high amounts of β -cryptoxanthin and hesperidin. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:516981.
<https://doi.org/10.1155/2012/516981>
 - Al-Ashaal HA, El-Sheltawy ST. Antioxidant capacity of hesperidin from Citrus peel using electron spin resonance and cytotoxic activity against human carcinoma cell lines. *Pharm Biol*. 2011;49(3):276–82.
<https://doi.org/10.3109/13880209.2010.509734>
 - Еремин КИ, Семенов АС, Чернышев ВВ, Пирогов СВ. Промышленный способ получения фармакопейного диосмина и его кристаллическая форма (варианты). Патент Российской Федерации № 2481353 С1; 2011. [Eremin KI, Semenov AS, Chernyshev VV, Pirogov SV. Commercial method for preparing officinal diosmin and crystalline from thereof (versions). Patent of the Russian Federation No. 2481353 C1; 2011 (In Russ.)]
 - Закрытое акционерное общество «Канонфарма продакшн». Твердая лекарственная форма диосмина. Патент Российской Федерации № 2314812 С2; 2005. [Kanonfarma Production. Diosmin solid medicinal formulation. Patent of the Russian Federation No. 2314812 C2; 2005 (In Russ.)]
 - Алексеенко ПВ. Комбинированная мягкая лекарственная форма диосмина и троксерутина. Патент Российской Федерации № 2689409 С1; 2018. [Aleksenko PV. Combined soft dosage form of diosmin and troxerutin. Patent of the Russian Federation No. 2689409 C1; 2018 (In Russ.)]
 - Кириенко АИ, Богачев ВЮ, Золотухин ИА, Голованова ОВ. Полусинтетический диосмин (Флебодиа 600) в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2006;12(2):73–5. [Kirienko AI, Bogachev VYu, Zolotukhin IA, Golovanova OV. Semisynthetic diosmin (Phlebodia 600) for therapy of lower limb chronic venous insufficiency. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and vascular surgery*. 2006;12(2):73–5 (In Russ.)]

Вклад авторов. Н.П. Антонова – концепция и дизайн работы, критический пересмотр содержания текста рукописи; Е.П. Шефер – концепция работы, написание текста рукописи и критический пересмотр его содержания; С.С. Прохвятилова – оценка полученных экспериментальных данных; Н.Е. Семенова – проведение экспериментальных исследований методом ВЭЖХ; В.Н. Макухин – редактирование текста рукописи, работа с графическим материалом; С.А. Кучугурин – проведение экспериментальных исследований методом ВЭЖХ; М.С. Зотова – сбор данных литературы.

Authors' contributions. Natalia P. Antonova – elaboration of the study concept and design, critical revision of the manuscript content; Elena P. Shefer – elaboration of the study concept, writing of the text and critical revision of the manuscript content; Svetlana S. Prokhvatilova – evaluation of the experimental data obtained in the study; Natalia E. Semenova – experimental part of the study (HPLC); Viktor N. Makukhin – editing of the manuscript and graphical material; Sergey A. Kuchugurin – experimental part of the study (HPLC); Mariya S. Zotova – collection of literature data.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Антонова Наталия Петровна, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7818-5303>
nantonova@expmed.ru

Шефер Елена Павловна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8389-4799>
shefer@expmed.ru

Прохвятилова Светлана Степановна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3278-1994>
prokhvatilova@expmed.ru

Семенова Наталья Евгеньевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6787-0647>
semenova@expmed.ru

Макухин Виктор Николаевич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2845-1060>
makuhin@expmed.ru

Кучугурин Сергей Александрович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9439-9611>
kuchugurin@expmed.ru

Зотова Мария Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0743-0420>
zotovams@expmed.ru

Natalia P. Antonova, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7818-5303>
nantonova@expmed.ru

Elena P. Shefer, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8389-4799>
shefer@expmed.ru

Svetlana S. Prokhvatilova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3278-1994>
prokhvatilova@expmed.ru

Natalia E. Semenova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6787-0647>
semenova@expmed.ru

Viktor N. Makukhin.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2845-1060>
makuhin@expmed.ru

Sergey A. Kuchugurin.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9439-9611>
kuchugurin@expmed.ru

Mariya S. Zotova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0743-0420>
zotovams@expmed.ru

Статья поступила 16.12.2021

После доработки 16.03.2022

Принята к печати 07.06.2022

Online first 30.06.2022

Article was received 16 December 2021

Revised 16 March 2022

Accepted for publication 7 June 2022

Online first 30.06.2022