

На правах рукописи



Свотин Артём Александрович

**Разработка способов получения и анализ свойств композиций
дигидрокверцетина и L-лизина**

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

кандидат фармацевтических наук

Терехов Роман Петрович

Официальные оппоненты:

Гудкова Алевтина Алексеевна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии, доцент

Тернинко Инна Ивановна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр контроля качества лекарственных средств, испытательная лаборатория, начальник лаборатории

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»

Защита состоится «10» июня 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, ул. Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.02

доктор фармацевтических наук, профессор



Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации № 1495-р от 7 июня 2023 г. «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года», требуется обеспечить решение задач по формированию устойчивого социально-экономического развития страны, одной из которых является: «разработка, внедрение и применение лекарственных средств для медицинского применения, в том числе новых». Возможный источник для создания инновационных препаратов может быть представлен соединениями природного происхождения, для которых ранее установлены выраженные биологические эффекты.

Дигидрокверцетин (ДКВ) – флавоноид, зарегистрированный в Российской Федерации в качестве фармацевтической субстанции (ФС-000388). За счет низкой растворимости в воде при комнатной температуре он характеризуется ограниченной биодоступностью. Однако это соединение представляет интерес как основа для новых фитопрепаратов противовоспалительного и ранозаживляющего действия.

Ранее на примере других флавоноидов было показано значительное увеличение растворимости и биодоступности путем получения кокристаллов или коаморфных систем, где в качестве коформеров использовали соединения различных классов органических соединений.

Таким образом, актуальность обусловлена возможностью повышения биодоступности ДКВ путем оптимизации его физико-химических характеристик за счет получения композиций с биологически активными веществами, что в дальнейшем позволит осуществить разработку лекарственных препаратов на их основе.

Степень разработанности темы исследования

Начало исследований по изучению ДКВ было положено в ИрИХ СО РАН под руководством Н.А. Тюкавкиной. В дальнейшем при тесном взаимодействии Сеченовского Университета (Н.А. Тюкавкина, Ю.А. Колесник, И.А. Селиванова), ФГБНУ «ВИЛАР» (В.А. Быков, В.К. Колхир, Т.А. Сокольская) и РНИМУ имени Н.И. Пирогова (Ю.О. Теселкин, И.В. Бабенкова) разработан антиоксидантный препарат «Диквертин». В настоящее время оцениваются перспективы использования ДКВ в составе комбинированных лекарственных препаратов (И.Р. Ильясов). В последние годы вопросы инженерии кристаллов и аспекты стереохимии данного флаванолола масштабно изучаются научной группой под руководством И.А. Селивановой.

Фундаментальные и прикладные моменты коаморфизации и кокристаллизации фармацевтических субстанций широко освещены в работах Н.А. Васильева из Института химии растворов РАН. Им были описаны кокристаллы и коаморфные структуры на основе флубендазола, интроконазола и ряда других соединений. Параллельно с его работами значимый вклад в изучение основополагающих аспектов в области кристаллов и кокристаллов внесла Е.В. Болдырева, занимающаяся изучением особенностей влияния физических параметров на структуру и свойства получаемых продуктов.

Зарубежные ученые уделяют большое внимание фундаментальным вопросам кокристаллизации и коаморфизации по изучению причин изменения физико-химических свойств в результате получения подобных структур. Так, в работах D.D. Bavishi и С.Н. Borkhataria изменение растворимости данных объектов объясняется через феномены потока и парашюта. Помимо этого, в работе Y. Wand продемонстрировано, что с ростом энергии сольватации кристаллической решетки полученных кокристаллов их растворимость снижается. В качестве важного прикладного аспекта в работах F. Zhou рассматривается возможность применения кокристаллизации для разделения рацемических смесей.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – научно-обоснованная оптимизация растворимости дигидрокверцетина путем фазовой модификации в композициях с L-лизинном и установление показателей качества для стандартизации полученных объектов.

Задачи исследования:

1. Проанализировать современные тенденции в области оптимизации физико-химических параметров флавоноидов для установления наиболее перспективных подходов для увеличения их растворимости и биодоступности.
2. Получить композиции ДКВ с L-лизинном в виде коаморфных или кокристаллических фазовых модификаций.
3. Определить показатели контроля качества путем изучения композиций комплексом современных физико-химических методов фармацевтического анализа.
4. Разработать и экспериментально обосновать оптимальные условия количественного анализа ДКВ и L-лизина в составе композиций.
5. Оценить растворимость композиций в воде и диффузионную подвижность в агаровом геле для ДКВ в составе фазовых модификаций.
6. Изучить цитотоксические, ранозаживляющие и противовоспалительные свойства синтезированных композиций в экспериментах *ex vivo* и *in vivo*.

Научная новизна

В результате проведенных исследований автором впервые:

- синтезирована стеклообразная фазовая модификация ДКВ с L-лизином, характеризующаяся улучшенной растворимостью в воде при комнатной температуре и диффузионной подвижностью в эксперименте *in vitro*, остающаяся стабильной при хранении в комнатных условиях в течение 9 месяцев;
- описана микроскопическая морфология аморфных монофазных систем на основе ДКВ с L-лизином;
- разработана методика на базе ВЭЖХ с УФ-детектированием для одновременного анализа ДКВ и L-лизина;
- установлено ингибирующее цитотоксичность субаддитивное взаимодействие ДКВ и L-лизина по отношению к клеткам кишечника (клеточная линия Сасо-2) в эксперименте *ex vivo*.

Научная новизна исследования подтверждена патентом Российской Федерации № 2841264 от 01 августа 2024 г.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенные в работе методологические подходы к получению и описанию коаморфных субстанций характеризуются высокой степенью универсальности и могут быть адаптированы для других твердых аморфных бикомпонентных систем. Полученные данные расширяют знания о природе химического взаимодействия между флаванолом ДКВ и основной протеиногенной аминокислотой L-лизином.

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в изучении химических преобразований, протекающих на фоне дериватизации L-лизина *o*-фталевым альдегидом в присутствии ДКВ и 3-меркаптопропионовой кислоты. Описанный в работе подход к пробоподготовке образцов, содержащих смесь флавоноида и аминокислоты, может служить теоретической основой для разработки методик предколоночной дериватизации и других композиций данных групп биологически активных веществ.

Результатом проведенного исследования, обуславливающим его практическую значимость, стали разработанные и валидированные методики количественного определения ДКВ и L-лизина, с помощью которых была продемонстрирована повышенная начальная скорость растворения для полученных модификаций по сравнению с исходным флавоноидом. Предложенные методики качественного и количественного анализа компонентов коаморфных модификаций и продукта сухого гриндинга ДКВ с аминокислотой L-лизином могут использоваться в работе контрольно-аналитических лабораторий. В эксперименте *in vivo*

проведено исследование ранозаживляющей активности продукта сухого гиндинга, для которого разработан проект спецификации.

Методология и методы исследования

В основе данной работы лежит трансляционная модель исследования, характеризующаяся ориентацией на практическое применение, междисциплинарность (объединение химических, биологических и фармацевтических подходов) и двунаправленность потоков знаний от фундаментальной науки к фармацевтической практике, а также обратной связью для уточнения и совершенствования методов. Исследование выполнено с применением современных и высокотехнологичных подходов, химическая структура полученных продуктов подтверждена с использованием арбитражных методов анализа. Основные этапы исследования выполнены в соответствии с положениями действующей на территории Российской Федерации нормативной документации: Государственной Фармакопеей XV издания (ГФ РФ XV), Фармакопеей ЕАЭС, Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (ETS N 123), ГОСТ №33215-2014 от 09 ноября 2015 г. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и ГОСТ №33216-2014 от 09 ноября 2015 г. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

Положения, выносимые на защиту

- Способ получения продукта сухого гиндинга ДКВ с L-лизином, характеризующейся увеличенной растворимостью в воде при комнатной температуре.
- Способы получения двух коаморфных модификаций с улучшенной растворимостью ДКВ в воде: пленок путем сушки на полиэтиленовой подложке и мезопористого лиофилизата водного раствора.
- Результаты комплексного исследования коаморфных модификаций ДКВ с L-лизином, включающие физико-химическую характеристику, изучение биофармацевтических параметров *in vitro*, и описание цитотоксических свойств *ex vivo* и биологической активности *in vivo*.
- Методики качественного и количественного анализа компонентов коаморфных модификаций для рутинного и экспресс-анализа.
- Валидационные характеристики разработанных методик на базе УФ/вид-СФМ и ВЭЖХ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность экспериментальных данных и сформулированных выводов базируется на систематическом анализе литературных источников, посвященных методам повышения растворимости и биодоступности флавоноидов, комплексном использовании высокопрецизионных методов анализа, таких как УФ/вид-спектрофотометрия, ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР ^1H , ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС/МС, термических методов исследования, выполненных на сертифицированном оборудовании и использованных в эксперименте по получению композиций ДКВ и L-лизина, получении многократно повторенных экспериментальных данных, обработанных методами математической статистики.

Основные результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Федеральная территория Сириус, 2024); Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург; 2023, 2024); IX Всероссийской с международным участием конференции «Актуальные вопросы студенческой медицинской науки и образования» (Рязань; 2023); Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань; 2023); Международной научно-практической конференции «Фармация. Вызовы времени» (Витебск; 2021); Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития фармацевтической науки и образования» (Шымкент; 2021); II Международном постерном соревновании «Innovative Ideas of Young Researchers» (Шымкент; 2023); XIX конгрессе «Разработка и регистрация лекарственных средств» (Москва, 2026).

Апробация диссертационной работы состоялась «5» марта 2026 г. на совместном заседании кафедр химии; фармацевтического естествознания; аналитической, физической и коллоидной химии; фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева и фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Протокол № 9 от 5 марта 2026 года.

Личный вклад автора

Автору диссертационного исследования принадлежит ведущая роль в планировании и проведении экспериментальных работ. Он лично осуществлял оптимизацию синтеза композиций ДКВ с L-лизином, получил и проанализировал результаты УФ/вид-спектрофотометрии и ИК-спектроскопии, разделил компоненты продукта сухого гриндинга флавоноида и аминокислоты, разработал и валидировал методику на основе ВЭЖХ, выполнил анализ данных спектроскопии ЯМР ^1H , масс-спектрометрии, РПД и термических

методов анализа, доказав стабильный аморфный характер полученных пленок и лиофилизата. Испытания на клеточных (линии Сасо-2, HUVES, 3T3, НЕК293) и животных моделях (крысы линии Wistar) выполнены им лично. Автору принадлежит ведущая роль в подготовке текста диссертационной работы и научных публикаций.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (акт №703 от 08.07.2025) и используются в продвижении продуктов и медицинской стратегии ООО «Робиос» (акт б/н от 20.10.2025).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения, изложенные в диссертационной работе, соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пунктам 1, 2, 3 области исследования.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в рамках плана и в соответствии с тематикой научно-исследовательской работы на кафедре химии ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по теме «Разработка подходов к анализу, стандартизации, оценке качества, и сертификации биологически активных соединений синтетического и природного происхождения, лекарственных препаратов, медицинских изделий (технологические и экологические аспекты)», номер государственной регистрации 01.200.118796.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 19 работ, в том числе 2 научные статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 1 иная публикация по результатам исследования, 1 патент, 12 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

Структура и объем и диссертации

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, содержит 18 таблиц (из них 1 в приложении) и иллюстрирована 54 рисунками (из них 5 в приложениях). Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, посвященных обсуждению результатов исследования, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Библиография включает 215 источников, в том числе 195 – на иностранном языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследования

Объектами исследования служили модификации ДКВ, полученные на основе ФС 000388-270812 («Лавитол», АО «Аметис», Благовещенск, Россия). Для получения продукта сухого гриндинга (ДКВ/ЛИЗ_г) ДКВ смешивали с L-лизина моногидратом в мольном соотношении 1:2 и растирали в ступке в течение 15 мин. Пленки (ДКВ/ЛИЗ_п) получали путем сушки водного раствора ДКВ/ЛИЗ_г при 65 °С в течение 10-15 мин. Лиофилизат (ДКВ/ЛИЗ_л) получали сублимационной сушкой водного раствора ДКВ/ЛИЗ_г на приборе ВК-FD12Р (Biobase, Цзинань, Китай).

Сканирующую электронную микроскопию осуществляли на JSM-6320LA (JEOL Technics LTD, Токио, Япония) при увеличении от $\times 30$ до $\times 2000$ раз после напыления слоя золота толщиной 15 нм.

Термический анализ осуществляли на дифференциальном сканирующем калориметре DSC 204 F1 Phoenix (NETZSCH Group, Зельб, Германия) и термовесах TG 209 F1 Libra (NETZSCH Group, Зельб, Германия) с последующей обработкой данных в NETZSCH Proteus® (версия 8.0.3).

ИК-спектры записаны на ФСМ-2202 (ООО «Инфраспек», Санкт-Петербург, Россия) методом нарушенного полного внутреннего отражения на алмазном кристалле в диапазоне 400-4000 см^{-1} с разрешением 4 см^{-1} . Спектры ЯМР ^1H получены на Bruker Avance III 800МГц (Bruker BioSpin, Райнштеттен, Германия). УФ/вид-спектрофотометрию, в том числе разработку методики количественного анализа, проводили на Cary 100 (Varian, Пало Альто, США) и Specord 250 (Analytik Jena GmbH+Co. KG, Йена, Германия) в диапазоне длин волн 200-800 нм при комнатной температуре.

Анализ ВЭЖХ проводили на хроматографах LicArt 62 (Labconcept LLC, Санкт-Петербург, Россия) с спектрофотометрическими детекторами UV-62, оборудованными ручным инжектором 7725i и автосемплером S-103dc.

ВЭЖХ-МС/МС осуществляли на хроматографе LC-30AD (Shimadzu, Киото, Япония), оснащенном масс-спектрометрическим детектором LCMS-8040 (Shimadzu, Киото, Япония) в режимах положительной и отрицательной ионизации.

In vitro тест растворения проводили на тестере растворимости типа лопастная мешалка DT Light Series Dissolution Tester DT 126 (Erweka GmbH, Хаан, Германия) при 37 °C и скорости 50 об/мин в среде воды дистиллированной.

Эксперимент *ex vivo* выполняли на культурах клеток Caco-2, HUVEC, 3T3 и HEK293, предоставленных Гуандунским фармацевтическим университетом (Китай). Цитотоксичность оценивали по индикатору ССК-8.

Ранозаживляющую способность модификаций ДКВ изучали на модели ожога III степени у крыс линии Wistar на пяти группах по 12 особей в каждой. Дизайн эксперимента одобрен Локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол №19-20 от 02.07.2020).

Оптимизация методик получения объектов исследования

Выбор мольного соотношения компонентов осуществляли с учетом растворимости полученного продукта сухого гриндинга. В результате было выбрано соотношение 1:2, позволяющее получить продукт, характеризующейся очень хорошей растворимостью в воде при комнатной температуре.

Оптимизацию получения пленок осуществляли по следующим параметрам: температура, время, затраты энергии (Рисунок 1).

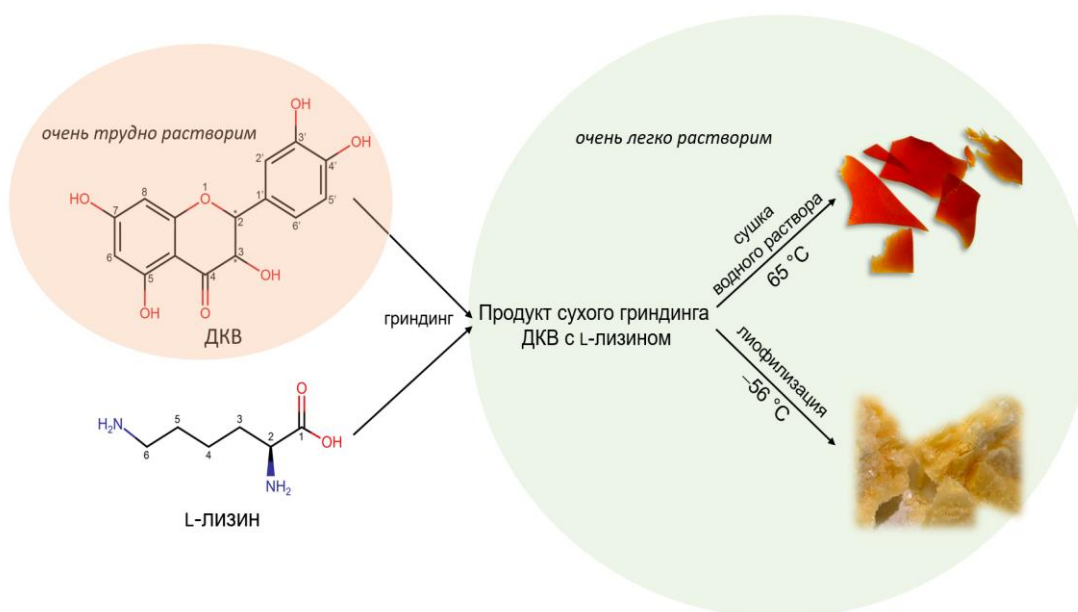


Рисунок 1 – Схема получения объектов исследования

Макро- и микроскопическое описание модификаций

Лиофилизат продукта сухого гриндинга ДКВ и L-лизина представлял собой губчатую пористую структуру насыщенного светло-желтого цвета. Пленки на основе продукта сухого гриндинга ДКВ и L-лизина характеризовались хрупкой прозрачной пленчатой структурой от желтого до насыщенно-оранжевого цвета в зависимости от толщины пленки.

Микроскопически ДКВ/ЛИЗ_л (Рисунок 2) представлял собой образования размером $565,0 \pm 273,7$ на $280,0 \pm 94,9$ нм с тонкими гладкими стенками и перфорированием по всей поверхности: полукруглые и мелкие перфорации, диаметром $3,5 \pm 1,0$ нм, располагались перпендикулярно по отношению к поверхности с крупными, диаметром $13,5 \pm 2,9$ нм, которые проходили насквозь через всю твердую фазу.

ДКВ/ЛИЗ_п походили на небольшие частицы стекла размером $555,0 \pm 388,0$ на $409,0 \pm 257,4$ нм с рядом прямых трещин длиной $44,5 \pm 8,8$ нм и ровными срезами по краям. Вся поверхность структуры испещрена мелкими сколами размером $2,0 \pm 0,8$ нм.

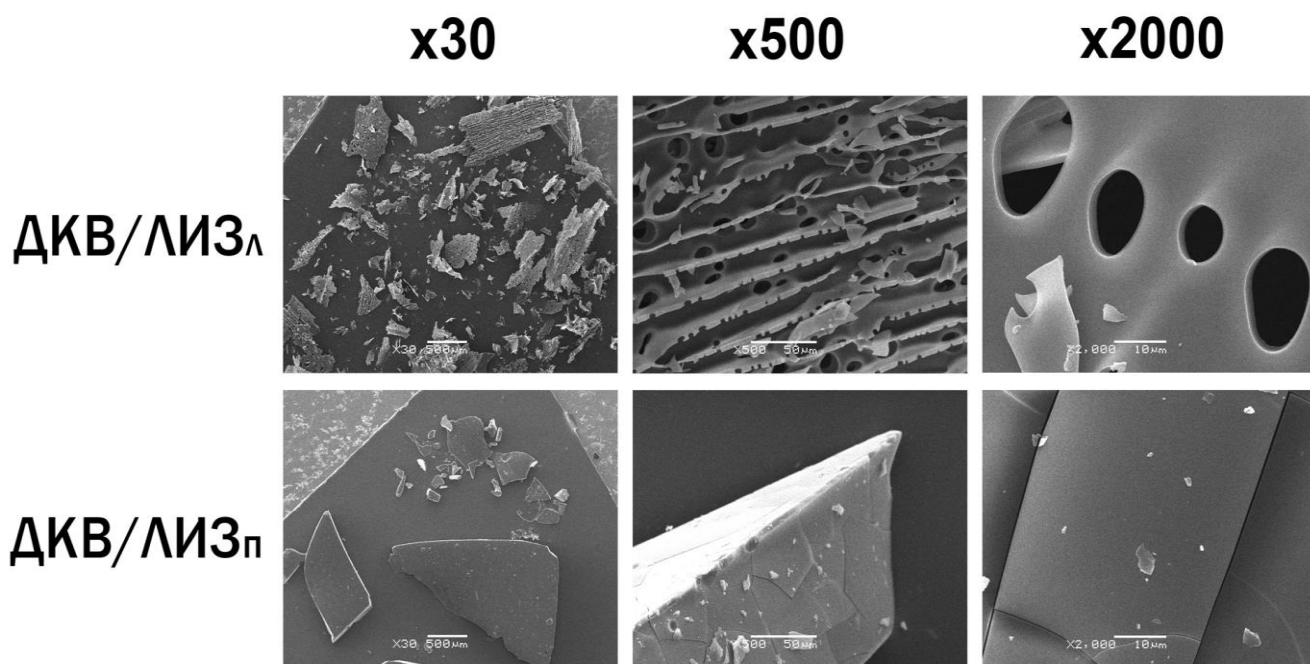


Рисунок 2 – Микрофотографии полученных модификаций в виде пленок и лиофилизатов

Физико-химическая характеристика модификаций

По результатам РПД установлено, что полученные модификации в виде пленок и лиофилизатов характеризовались аморфным фазовым строением, в отличие от кристаллических исходных веществ (Рисунок 3). Максимумы «аморфных гало» у образцов ДКВ/ЛИЗ_п и ДКВ/ЛИЗ_л составили $22,2^\circ$ и $22,3^\circ$, соответственно. Разность между значениями $2\theta \leq 0,1$ свидетельствует о схожести строения аморфной фазы в изучаемых образцах.

Важно отметить, что они оставались стабильным при длительном хранении при комнатных условиях и не подвергались рекристаллизации.

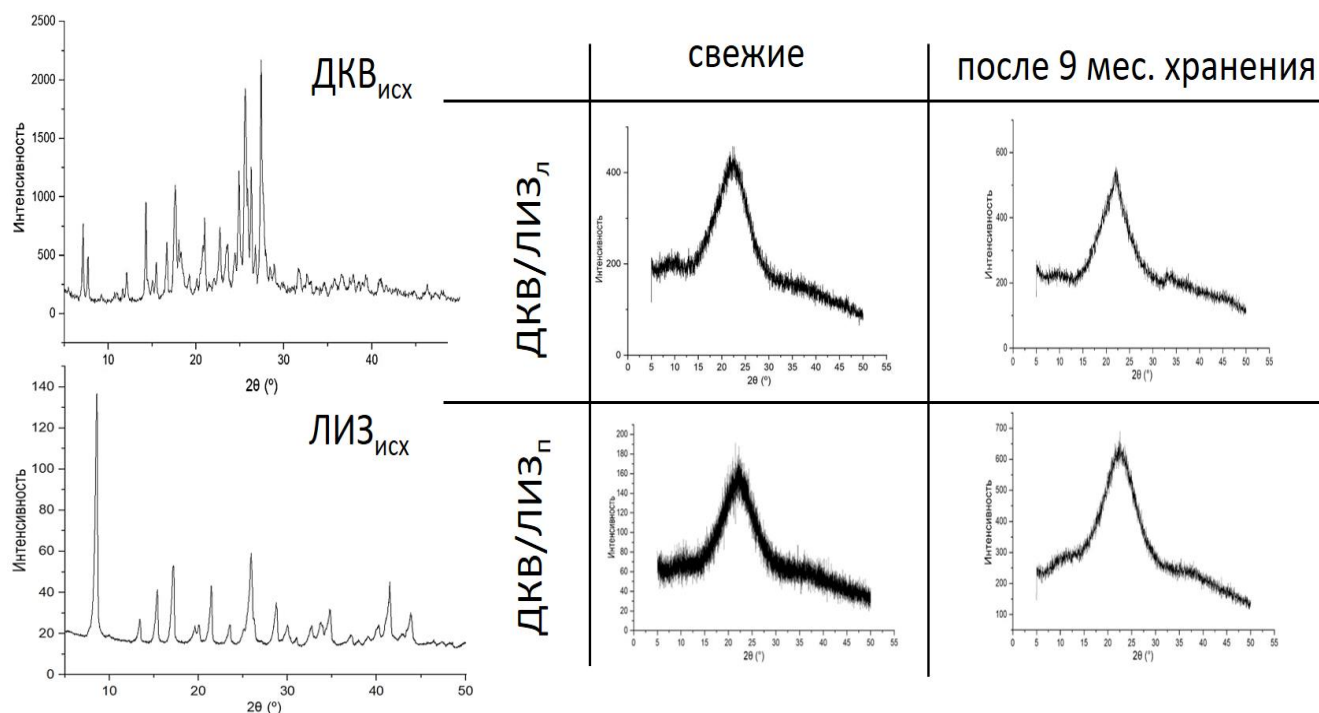


Рисунок 3 – РПД на исходные субстанции и полученные модификации в виде пленок и лиофилизатов, после изготовления и спустя 9 месяцев хранения

Термическими методами анализа (ТГ и ДСК) было показано отсутствие взаимодействия между исходными веществами при их сухом гриндинге в ступке, что подтверждается совпадением экспериментальной ДСК-кривой для продукта сухого гриндинга с суперпозицией отдельных ДСК-кривых для индивидуальных компонентов с учетом их мольного соотношения 1:2 (Рисунок 4А). При этом на ДСК-кривой ДКВ/ЛИЗ_п исчезают тепловые эффекты, связанные с потерей кристаллизационной влаги. Это дополнительно подтверждается меньшей потерей массы данных образцов (Рисунок 4Б) при нагреве в пределах 100 °С по сравнению с исходными индивидуальными веществами. В то же время появляется эндотермический эффект с максимумом при 62,9 °С, указывающий на фазовый переход второго рода, который может быть интерпретирован как процесс стеклования образца. Для подтверждения этого он был подвергнут термоциклированию (Рисунок 4В) с непрерывным старением при комнатных условиях, которое продемонстрировало, что в ходе повторных нагревов значение T_{mid} (среднее значение температуры эффекта) остается практически постоянным, а изменение теплоемкости приближается к исходному значению, что свидетельствует о кумулятивном эффекте и подтверждает наличие процесса стеклования.

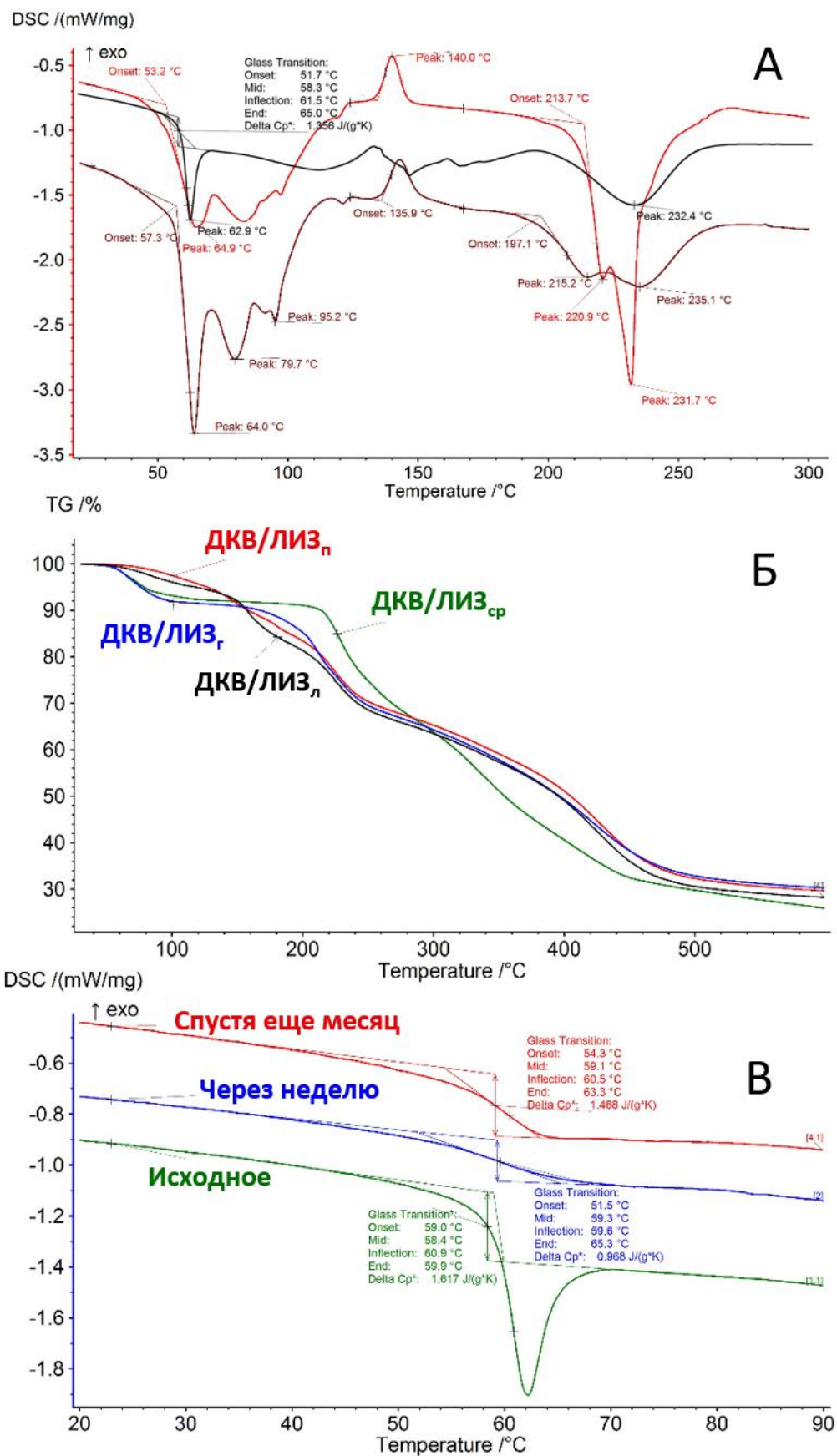


Рисунок 4 – Термограммы: А – ДКВ/ЛИЗ_Г (коричневый), расчётная ДСК-кривая для смеси ДКВ_{исх} и ЛИЗ_{исх} 1:2 по молям (красный), ДКВ/ЛИЗ_П (черный); Б – ДКВ/ЛИЗ_Г (синий), ДКВ/ЛИЗ_П (красный); ДКВ/ЛИЗ_Л (черный); расчётная ТГ-кривая для смеси ДКВ_{исх} и ЛИЗ_{исх} 1:2 по молям (зеленый); В – термоциклирование ДКВ/ЛИЗ_П

ИК-спектр ДКС/ЛИЗ_г (Рисунок 5) характеризовался полосами поглощения, совпадающими с профилем обоих исходных соединений, что позволяет предположить отсутствие формирования новых ковалентных связей в процессе совместного grinding. В спектрах ДКВ/ЛИЗ_л и ДКВ/ЛИЗ_п не наблюдалось заметных отличий по сравнению с ДКВ/ЛИЗ_г. Все спектральные изменения ограничивались «областью водородных связей», на что могло повлиять различное содержание влаги в анализируемых образцах. Таким образом, можно сделать вывод, что образование коаморфных продуктов происходило без формирования новых ковалентных связей между исходными веществами.

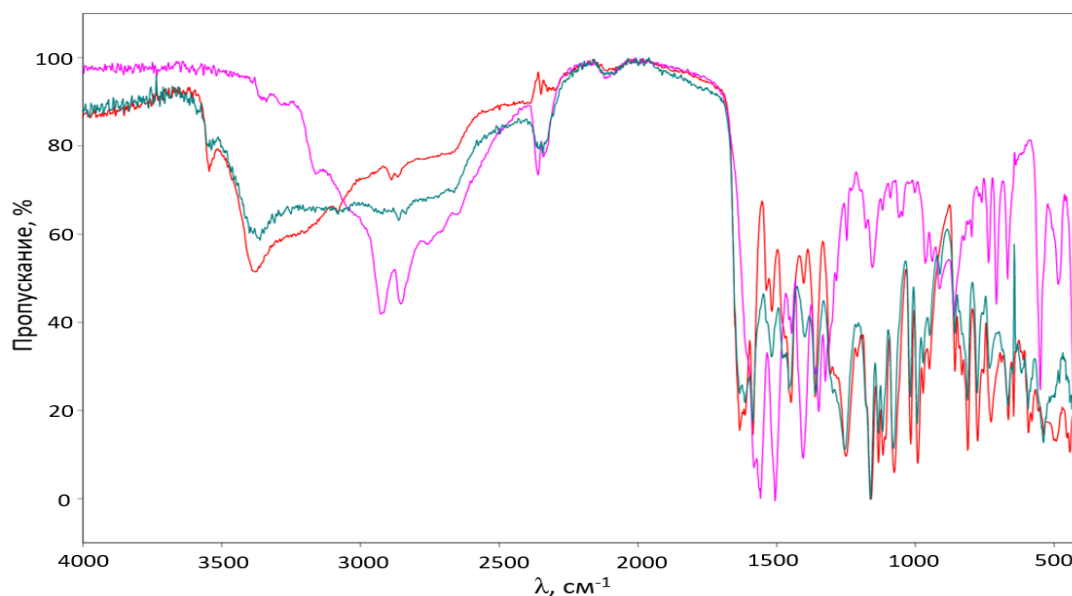


Рисунок 5 – ИК спектры ДКВ_{исх} (красный), ЛИЗ_{исх} (розовый) и ДКВ/ЛИЗ_г (бирюзовый)

По данным спектроскопии ЯМР ¹H установлено отсутствие сигналов всех фенольных гидроксильных групп (ОН5, ОН7, ОН3', ОН4') в образце ДКВ/ЛИЗ_п. Эти данные подтверждают предположения о возможности образования водородных связей между исходными компонентами. Все другие сигналы протонов ДКВ и L-лизина остались без изменений, а новых – не обнаружено, что свидетельствует об отсутствии формирования новых ковалентных связей. Таким образом, процесс получения ДКВ/ЛИЗ_п и ДКВ/ЛИЗ_л можно охарактеризовать как супрамолекулярный синтез коаморфных фазовых модификаций исходного флавоноида.

Разработка и валидация методик количественного анализа

Для возможности экспресс-анализа ДКВ в составе ДКВ/ЛИЗ_г была разработана методика количественного определения на базе УФ/вид-спектрофотометрии. В качестве растворителя использовали воду дистиллированную. На полученном спектре наблюдали основной максимум поглощения при $\lambda=288$ нм и плечо при $\lambda=324$ нм, соответствующие хромофорной структуре

ДКВ. При этом поглощение второго компонента композиции (L-лизин) в данной области статистически незначимо, что делает методику специфичной по отношению к флавоноиду. В диапазоне концентраций флавоноида от 0,0048 до 0,0240 мг/мл (от $1,58 \times 10^{-5}$ до $7,89 \times 10^{-5}$ моль/л) установлена линейная зависимость оптической плотности от концентрации с коэффициентом корреляции $r=0,9983$. Среднее значение повторяемости, определенное по параллельным растворам для всех основных точек калибровочной кривой, составило 2,90%. Установлена правильность методики, поскольку для уравнения линейной зависимости между экспериментально найденными и истинными величинами подтверждается гипотеза о равенстве единице тангенса угла наклона и о равенстве нулю свободного члена при степени надежности, равной 0,05.

Поскольку в составе композиций присутствует второй физиологически-активный компонент (L-лизин) была разработана методика ВЭЖХ-анализа с предколоночной дериватизацией *o*-фталевым альдегидом (ОФА), позволяющая осуществлять одновременный количественный анализ обоих компонентов композиций. Схема реакции дериватизации представлена на Рисунке 6.

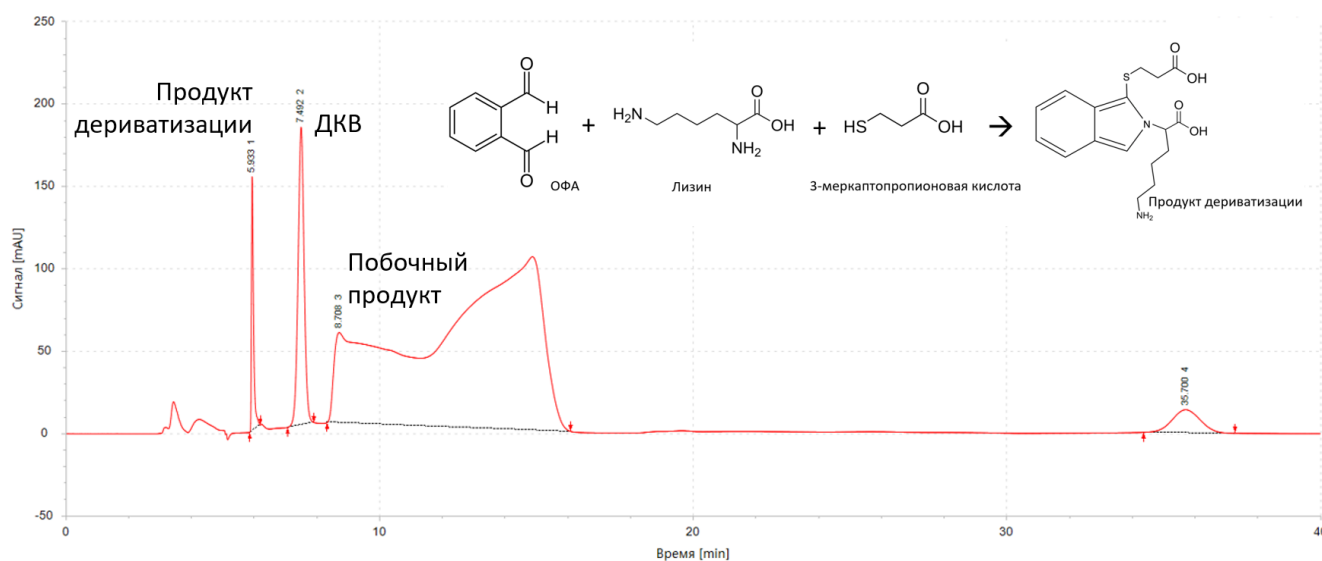


Рисунок 6 – Схема реакции взаимодействия ОФА с L-лизином и хроматограмма ДКВ_{исх} и ЛИЗ_{исх} в массовом соотношении 1:1 после дериватизации ОФА-реагентом; колонка Inspire C18 5μm, 150×4,6 мм; изократическое элюирование ПФ: 70% H₂O, 30% MeCN; скорость потока: 0,35 мл/мин; температура термостата: 45 °С; длина волны: 338 нм; объем пробы: 20 мкл

В качестве неподвижной фазы был выбран октадецилсилильный сорбент, как наиболее распространенный в методиках с предколоночной дериватизацией ОФА. В результате подбора подвижной фазы (ПФ) была выбрана смесь MeCN (30%) : H₂O (70%) при изократическом режиме элюирования. Длина волны детектирования – 338 нм, что соответствует максимуму

поглощения продукта дериватизации. В ходе дальнейшей оптимизации наилучшими были признаны условия разделения при скорости потока 0,35 мл/мин и температуре термостата 45 °С (Рисунок 6). Время удерживания ДКВ составило примерно 6,0 мин, а продукта дериватизации L-лизина – 7,5 мин. При этом на хроматограмме обнаружен побочный продукт реакции (8,5 мин и далее).

Полученный масс-спектр продукта дериватизации в режиме отрицательной ионизации характеризовался пиком квазимолекулярного иона $[M-H]^-$ с m/z 349 (Рисунок 7А), а в режиме положительной ионизации $[M+H]^+$ m/z составил 351 (Рисунок 7Б), что соответствовало предполагаемой структуре. Для ДКВ в режиме отрицательной ионизации наблюдали пик $[M-H]^-$ с m/z 303 (Рисунок 7В), подтвердив отсутствие химического взаимодействия дериватизирующего агента с флавоноидом в ходе реакции.

Полученный масс-спектр продукта дериватизации в режиме отрицательной ионизации характеризовался пиком квазимолекулярного иона $[M-H]^-$ с m/z 349 (Рисунок 7А), а в режиме положительной ионизации $[M+H]^+$ m/z составил 351 (Рисунок 7Б), что соответствовало предполагаемой структуре. Для ДКВ в режиме отрицательной ионизации наблюдали пик $[M-H]^-$ с m/z 303 (Рисунок 7В), подтвердив отсутствие химического взаимодействия дериватизирующего агента с флавоноидом в ходе реакции.

Масс-спектр побочного продукта, записанного в режиме положительной ионизации, характеризовался большим числом сигналов, при расшифровке которых было установлено, что пику молекулярного иона соответствует сигнал с m/z 240 (Рисунок 7Г), что соответствует структуре полуацетата по одной из карбонильных групп ОФА. Пик с m/z 263 относится к квазимолекулярному иону $[M+Na]^+$.

В ходе валидации полученной методики время удерживания продукта дериватизации составило $5,976 \pm 0,021$ мин, а флавоноида $7,426 \pm 0,027$ мин. Разрешение (R_s) составило 6,806, что свидетельствует о специфичности данной методики по отношению к обоим анализируемым компонентам. Коэффициенты корреляции линейной зависимости в пределах аналитической области (1-5 мг/мл каждого компонента в исходном растворе) составили 0,9968 и 0,9989 для продукта дериватизации и ДКВ, соответственно.

Повторяемость по обоим компонентам для параллельных растворов составила 7,29% и 4,89%. Установлена правильность методики, поскольку для уравнения линейной зависимости между экспериментально найденными и истинными величинами для обоих анализируемых веществ подтверждается гипотеза о равенстве единице тангенса угла наклона и о равенстве нулю свободного члена при степени надежности, равной 0,05.

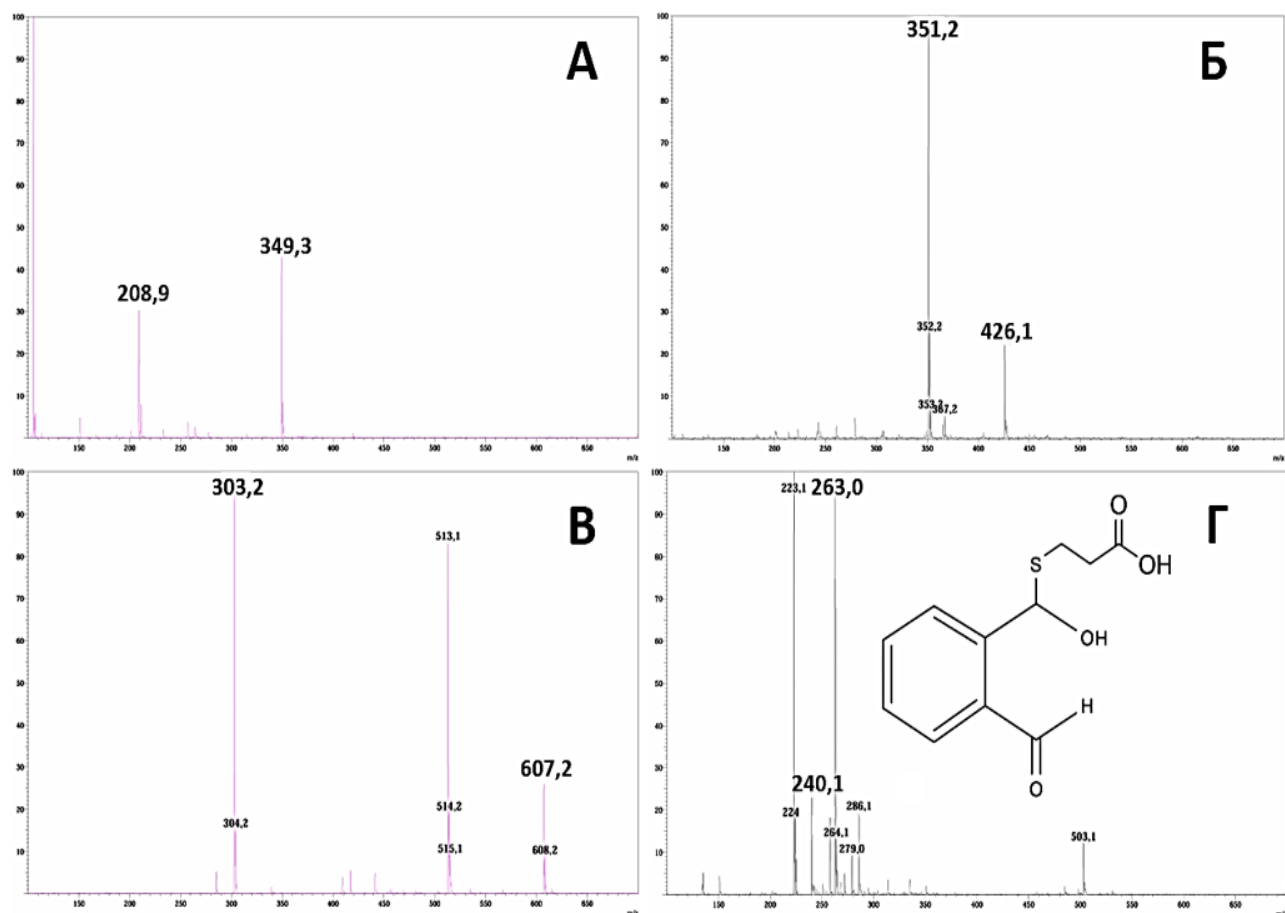


Рисунок 7 – ВЭЖХ МС/МС: А – продукт дериватизации в режиме отрицательной ионизации; Б – продукт дериватизации в режиме положительной ионизации; В – ДКВ в режиме отрицательной ионизации; Г – побочный продукт в режиме положительной ионизации и его расшифрованная структурная формула

Для возможности быстрого хроматографического определения ДКВ в условиях биофармацевтических тестов была дополнительно разработана методика без процесса дериватизации. Для подавления ионизации ДКВ в состав водного компонента ПФ была добавлена CF_3COOH до pH 2,4. Рабочая длина волны детектора изменена на 288 нм, что соответствует максимуму поглощения ДКВ, и способствует повышению специфичности и чувствительности методики, а также позволяет изменить аналитический диапазон. Кроме того, температура термостата понижена с 45 °C до 35 °C. В результате время удерживания флавоноида составило 8,3 мин, а фактор асимметрии 1,3. Типичная хроматограмма при данных условиях характеризуется наличием единственного пика, соответствующего ДКВ (Рисунок 8).

Коэффициент корреляции калибровочной кривой составил 0,99997. Аналитическая область, охватываемая уравнением линейной зависимости, лежит в пределах от 0,0001 до 0,1250 мг/мл. Повторяемость, определенная для каждой точки калибровочной кривой по параллельным заколам одного раствора и выраженная как относительное стандартное

отклонение, не превышала 2%. Установлена правильность методики, поскольку для уравнения линейной зависимости между экспериментально найденными и истинными величинами подтверждается гипотеза о равенстве 1 тангенса угла наклона и о равенстве нулю свободного члена при степени надежности, равной 0,05.

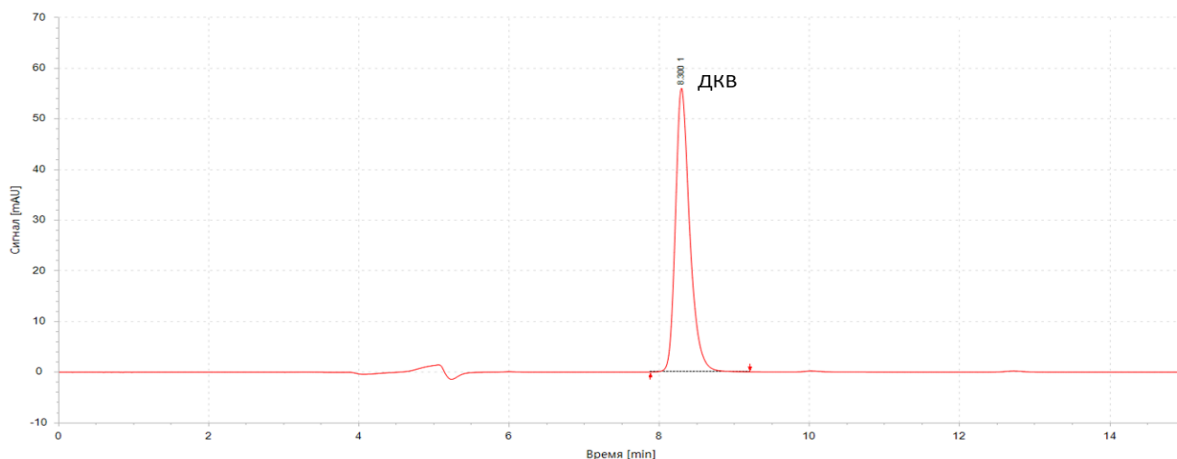


Рисунок 8 – Хроматограмма ГСО ДКВ; колонка Inspire C18 5 μ m, 150 $\times$ 4,6 мм; изократическое элюирование ПФ: 70% H₂O (pH 2,4, CF₃COOH), 30% MeCN; скорость потока: 0,35 мл/мин; температура термостата: 35 °С; длина волны: 288 нм; объем пробы: 20 мкл

Проект спецификации субстанции дигидрокверцетин+L-лизина моногидрат

Химическое название: (2*R*,3*R*)-3,5,7-Тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиран-4-он — (S)2,6-диаминогексановая кислота (1/2 мол.)

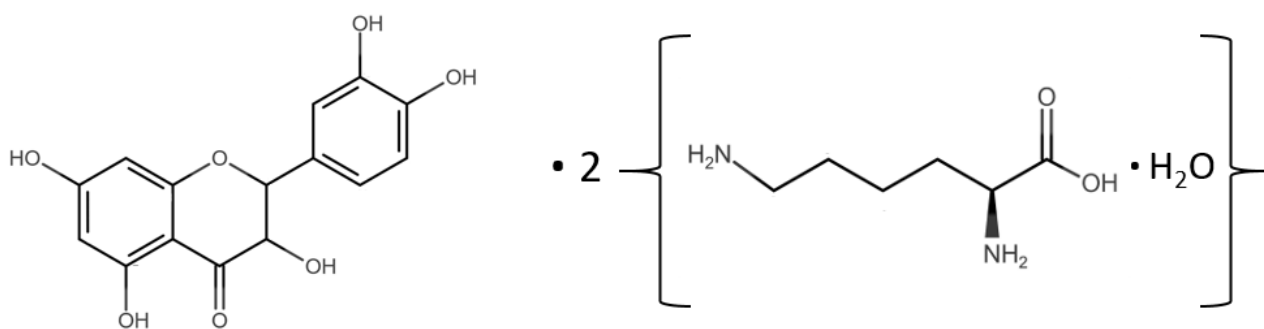


Рисунок 9 – Формула дигидрокверцетин+L-лизина моногидрат

Эмпирическая формула: C₁₅H₁₂O₇·C₆H₁₄N₂O₂

Молярная масса – 632,68 г/моль

Субстанция содержит не менее 45,0% и не более 50,0% дигидрокверцетина и не менее 50,0% и не более 55,0% L-лизина моногидрата в пересчете на сухое вещество.

Таблица 1 – показатели качества субстанции дигидрокверцетин+L-лизина моногидрат

Показатель	Метод	Норма
Описание	ОФС.1.1.0006 «Субстанции для фармацевтического применения»	Мелкокристаллический порошок кремового цвета с желтоватым оттенком и легким древесным запахом
Растворимость	ОФС.1.1.0006 «Субстанции для фармацевтического применения»	Очень легко растворим в воде
Подлинность	ИК-спектроскопия	Содержит полосы поглощения дигидрокверцетина $\sim 3380, \sim 3083, \sim 1633 \text{ см}^{-1}$ и L-лизина $\sim 2925, \sim 2854, \sim 2655 \text{ см}^{-1}$
	ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией <i>о</i> -фталевым альдегидом	Относительное время удерживания продукта дериватизации – 1 (около 6 мин); дигидрокверцетина – около 1,24
Сульфатная зола	ОФС.1.2.2.2.0014 «Сульфатная зола»	Не более 0,3 %
Тяжелые металлы	ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»	Свинец: не более 6,0 мг/кг Кадмий: не более 1,0 мг/кг Ртуть: не более 0,1 мг/кг Мышьяк: не более 0,5 мг/кг
Потеря в массе при	ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании», метод 1	Не более 15,0 %
Количественное определение	ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией <i>о</i> -фталевым альдегидом	Не менее 45,0 % и не более 50,0 % дигидрокверцетина. Не менее 50 % и не более 55% L-лизина моногидрата
Маркировка	«Содержимое гигроскопично»	
Хранение	В плотно закупоренной таре в холодном, сухом, защищённом от света месте	
Срок годности	1 год	

***In vitro* тест «Растворение»**

Наибольшую начальную скорость растворения в $84,9 \text{ мг} \times \text{мл}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ наблюдали для ДКВ/ЛИЗ_л, который достигал максимальной концентрации в течение первой минуты растворения и выходил на плато (Рисунок 10). Для образца ДКВ/ЛИЗ_г отмечена более низкая начальная скорость растворения ($51,6 \text{ мг} \times \text{мл}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$), с выходом на плато через 15 минут от начала эксперимента. Для ДКВ/ЛИЗ_п продемонстрировано наименьшее высвобождение ДКВ по сравнению с другими модификациями: через 60 минут эксперимента концентрация флаванонола в сравнении с ДКВ_{исх} была выше всего в 3,7 раза, в то время как у ДКВ/ЛИЗ_г и ДКВ/ЛИЗ_л этот параметр увеличился в 7,4 и 6,9 раз, соответственно. При этом скорость

растворения в первую минуту для ДКВ/ЛИЗ_п составила $8,2 \text{ мг} \times \text{мл}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$, что значимо больше по сравнению с ДКВ_{исх} ($0,5 \text{ мг} \times \text{мл}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$).

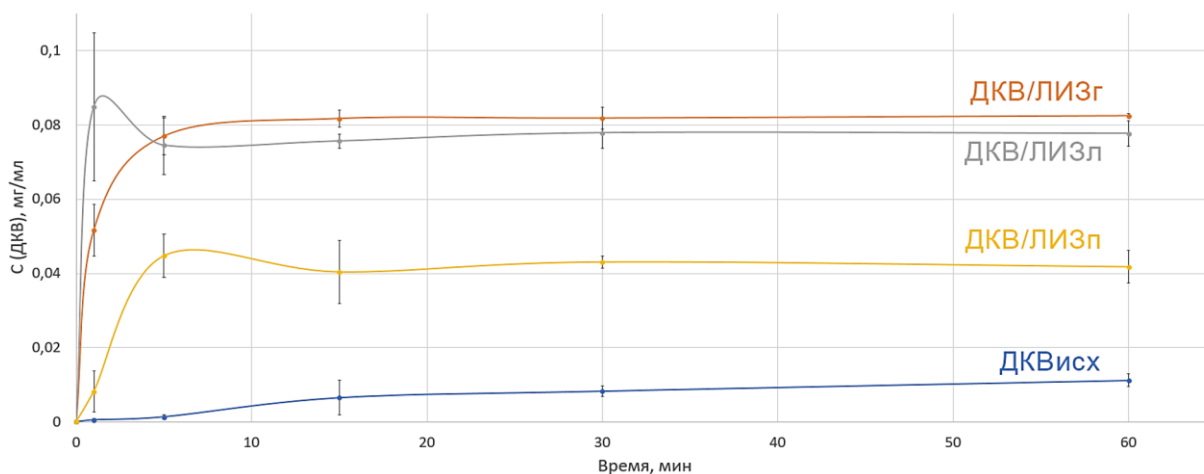


Рисунок 10 – Профили растворения ДКВ/ЛИЗ_г (оранжевый); ДКВ/ЛИЗ_л (серый); ДКВ/ЛИЗ_п (желтый); ДКВ_{исх} (синий)

Цитотоксичность *ex vivo*

В сравнении с ДКВ_{исх}, образец ДКВ/ЛИЗ_г характеризовался менее выраженной цитотоксичностью: значения IC₅₀ составили 0,067, 0,088, 0,105 и 0,254 мг/мл для клеточных линий Сасо-2, НЕК293, 3Т3 и HUVES, соответственно. При этом, для образца ДКВ/ЛИЗ_л цитотоксичность была несколько выше: значения IC₅₀ составили 0,025, 0,068, 0,145 и 0,288 мг/мл для клеточных линий 3Т3, НЕК293, Сасо-2 и HUVES, соответственно.

Ранозаживляющая активность *in vivo*

При нанесении раствора ДКВ/ЛИЗ_г на кожный покров наблюдали формирование пленчатой структуры, что способствовало более быстрому ранозаживлению по сравнению с индивидуальными компонентами и препаратом сравнения – облепиховым маслом.

Процесс ранозаживления в группе лечения композицией характеризовался более физиологичным течением, о чем свидетельствуют данные гистологического анализа. Также, для нее установлен аддитивный эффект комбинированного применения компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования для повышения растворимости ДКВ были получены его фазовые модификации с L-лизином: пленки и лиофилизаты. В них методами ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹Н подтверждено отсутствие образования новых ковалентных связей, что совместно с данными РПД позволяет считать их коаморфными структурами. Разработаны методики на основе УФ/вид-СФМ и ВЭЖХ, которые валидированы по показателям:

специфичность, линейность, правильность и повторяемость. Цитотоксичность по отношению к клеткам линии HUVES для ДКВ/ЛИЗ_г и ДКВ/ЛИЗ_л снизилась в 3 раза по сравнению с ДКВ_{исх}.

Оптимизирован состав ДКВ/ЛИЗ_г, продемонстрировавшей выраженную ранозаживляющую активность в эксперименте *in vivo*. Образование пленчатой структуры, способствовавшей процессу регенерации кожного покрова,

Результаты работы могут лечь в основу разработки линейки лекарственных средств с противовоспалительным и ранозаживляющим действием на основе разработанных композиций ДКВ с L-лизином.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. В ходе систематического литературного обзора выявлены наиболее перспективные методы для повышения растворимости, проницаемости и биодоступности флавоноидов, а также их влияние на фармакокинетические параметры, проведена критическая оценка результатов изучения конечной растворимости соединений флавоноидной природы.

2. На основе полученного продукта сухого гриндинга синтезированы новые коаморфные фазовые модификации ДКВ с L-лизином в виде пленок и мезопористых лиофилизатов, характеризующиеся улучшенной растворимостью в воде при комнатной температуре.

3. Определены основные показатели качества и методы их анализа для полученных композиций ДКВ с L-лизином: подлинность – в ИК-спектре должны содержаться полосы поглощения ~ 3380 , ~ 3083 , ~ 1633 см^{-1} (ДКВ) и ~ 2925 , ~ 2854 , ~ 2655 см^{-1} (L-лизин) и ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией: относительное время удерживания продукта дериватизации – 1 (около 6 мин); диgidрохверцетина – около 1,24; количественное определение – ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией *o*-фталевым альдегидом (45-50% ДКВ и 50-55 % L-лизина); для продукта сухого гриндинга данные показатели вошли в разработанный проект спецификации.

4. Разработаны методики количественного анализа компонентов композиций, позволяющие осуществлять экспресс-анализ содержания флавоноида в составе фазовых модификаций (на базе УФ/вид-СФМ), проводить количественный анализ ДКВ в присутствии L-лизина (ВЭЖХ-УФ) и выполнять единовременную оценку содержания флавоноида и аминокислоты (ВЭЖХ-УФ с предколоночной дериватизацией).

5. Установлено повышение растворимости флавоноида в составе композиций более чем на 3 порядка и увеличение диффузионной проницаемости в агаровом геле; средняя скорость растворения в первую минуту для ДКВ_{исх}, ДКВ/ЛИЗ_п, ДКВ/ЛИЗ_г и ДКВ/ЛИЗ_л составила 0,5; 8,2; 51,6 и 84,9 $\text{мг} \times \text{л}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$, соответственно.

6. Продемонстрировано снижение цитотоксичности для полученных лиофилизатов по сравнению с исходными компонентами на моделях клеточных линий CaCo-2 и HUVEC; на модели *in vivo* выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) в ранозаживляющей и противовоспалительной активности по сравнению с группами положительного и отрицательного контроля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Представленные результаты могут лечь в основу разработки противоожогового фитопрепарата на основе природного флаванолола ДКВ. Сформулирован проект спецификации на субстанцию ДКВ/ЛИЗг. Целесообразно применять результаты исследования при разработке и стандартизации новых субстанций на основе других представителей группы флавоноидов и аминокислот. Методики получения коаморфных композиций могут быть адаптированы для других соединений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основе полученных результатов в дальнейшем целесообразно проведение фармацевтической разработки лекарственных форм на базе полученных модификаций с последующим проведением полномасштабных доклинических и клинических исследований.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рентгенофазовый анализ пленок дигидрокверцетина с L-лизином / **А. А. Свотин**, Р. П. Терехов, А. Н. Утенышев, И. А. Селиванова // Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы: сборник материалов. – Самара : Самарский государственный медицинский университет, 2021. – С. 458-462.

2. Разработка хиральных лекарственных средств на основе дигидрокверцетина / И. А. Селиванова, Р. П. Терехов, **А. А. Свотин**, Д. И. Панков, И. Д. Никитин // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: сборник трудов 9-ой Международной научно-методической конференции. – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2023. – С. 374-378.

3. **Свотин, А. А.** Анализ продукта механоактивации дигидрокверцетина с L-лизином / **А. А. Свотин** // Актуальные вопросы студенческой медицинской науки и образования: материалы IX Всероссийской с международным участием студенческой научно-образовательной конференции. – Рязань : Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2023. – С. 165-166.

4. **Свотин, А. А.** Разработка методики количественного определения дигидрокверцетина в композиции с L-лизином / **А. А. Свотин** // X Международный молодёжный научный медицинский форум «Белые цветы», посвященный 150-летию С.С. Зимницкого: сборник тезисов. – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2023. – С. 810-811.

5. **Свотин, А. А.** Получение и исследование пленок на основе дигидрокверцетина и L-лизина / **А. А. Свотин** // Молодая фармация - потенциал будущего: сборник материалов конференции. – Санкт-Петербург : федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – С. 305-310.

6. **Свотин, А. А.** Регенеративная активность композиции дигидрокверцетина с L-лизином in vivo / **А. А. Свотин** // «Молодая фармация – потенциал будущего»: сборник материалов XIV всероссийской научной конференции с международным участием Молодежного научного общества СПХФУ XIV. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 2024. – С. 475-478.

7. **Свотин, А. А.** «Зеленая» фазовая модификация дигидрокверцетина с L-лизином / **А. А. Свотин, Р. П. Терехов** // Интеграционные связи фармацевтической экологии - 2023: сборник материалов. - 2023. – Москва : ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 2024. – С. 88-90.

8. Bioflavonoids-based glass-like material / **A. A. Svoṭin, A. V. Dzuban, I. A. Selivanova, R. P. Terekhov** // XXII Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry. Book of abstracts in 7 volumes. – Federal Territory «Sirius» : Admiral Print, 2024. – Vol. 1. – P. 570.

9. Патент № 2841264С1 Российская Федерация, МПК А61К31/352 (2006.01). Способ повышения биодоступности флавоноидов : № 2024121971 : заявл. 01.08.2024 : **опубл. 05.06.2025** / **А. А. Свотин, Р. П. Терехов, А. К. Жевлакова, И. А. Селиванова.** – 7 с.

10. Биодоступность и цитотоксичность композиций дигидрокверцетин - L-лизин / **А. А. Свотин, М. Д. Корочкина, Д. Р. Колесникова, Е. А. Кривошеева, Р. П. Терехов, И. А. Селиванова** // **Фармация.** – 2025. – Т. 74. – № 8. – С. 31-39.

11. Физико-химическая характеристика коаморфных модификаций на основе дигидрокверцетина и L-лизина / **А. А. Свотин, А. А. Ходячих, М. Д. Корочкина, А. Х. Тальдаев, А. Н. Утенышев, А. В. Дзубан, Е. А. Кривошеева, Г. В. Шилов, Э. В. Бочаров, Р. П. Терехов, И. А. Селиванова** // **Фармация.** – 2025. – Т. 74. – № 6. – С. 5-13.

12. Insights in wound healing properties of water-soluble composition of dihydroquercetin and L-lysine / **A. A. Svoṭin, A. Taldaev, I. D. Nikitin, M. D. Korochkina, R. P. Terekhov, I. A. Selivanova** // **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences.** – 2025. – Vol. 28. – P. 13831. [Scopus]

13. Modification of biopharmaceutical parameters of flavonoids: a review / **A. Taldaev, A. A. Svoṭin, S. I. Obukhov, R. P. Terekhov, I. A. Selivanova** // **Frontiers in Chemistry.** – 2025. – Vol. 13. – P. 1602967. [Scopus]

14. Co-Amorphous Systems Based on Dihydroquercetin and L-Lysine: Synthesis and Evaluation / **A. A. Svotin**, M. D. Korochkina, A. A. Khodyachikh, D. R. Kolesnikova, A. Taldaev, E. V. Bocharov, A. V. Dzuban, A. N. Utenyshev, G. V. Shilov, Y. Zeng, B. Li, R. P. Terekhov, I. A. Selivanova // **Pharmaceutics**. – 2025. – Vol. 17. – № 12. – P. 1528. [Scopus]
15. Влияние стереоизомерного состава дигидрокверцетина на цитотоксичность / Р. П. Терехов, **А. А. Свотин**, М. Д. Корочкина, Д. Р. Колесникова, Д. И. Панков, И. А. Селиванова // ХИМБИОSEASONS 2025: сборник тезисов докладов XI Всероссийского форума молодых исследователей. – Калининград : Балтийский федеральный университет им. И. Канта, 2025. – С. 262.
16. Количественный анализ дигидрокверцетина и L-лизина в композициях / **А. А. Свотин**, А. А. Ходячих, Р. П. Терехов, И. А. Селиванова // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты: материалы докладов XII Всероссийского симпозиума с международным участием. – Москва : Перо, 2025. – С. 207.
17. Фазовая модификация биофармацевтических свойств флавоноидов / Р. П. Терехов, **А. А. Свотин**, Д. И. Панков, М. Д. Корочкина, Е. А. Кривошеева, Е. В. Кривоzubова, К. И. Бергел, И. А. Селиванова // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты: материалы докладов XII Всероссийского симпозиума с международным участием. – Москва : Перо, 2025. – С. 79.
18. Идентификация дериватов лизина с о-фталевым альдегидом методом хромато-масс-спектрометрии / **А. А. Свотин**, А. А. Ходячих, Е. С. Мельников, М. А. Токарева, Р. П. Терехов, И. А. Селиванова // Перспективы развития биологии, медицины и фармации: сборник статей по результатам XII международной научной конференции молодых ученых и студентов в 7 томах. – Шымкент : Южно-Казахстанская медицинская академия, 2025. – Т. 7. – С. 11-15.
19. Comparison of antioxidant activity of dihydroquercetin samples with different diastereomeric composition / R. P. Terekhov, I. R. Ilyasov, B. Li, Y. Zeng, D. I. Pankov, **A. A. Svotin**, V. V. Olicheva, D. R. Kolesnikova, V. F. Goman, M. D. Korochkina, I. A. Selivanova // **Drug development & registration**. – 2026 – Vol. 15. – № 1. – P. 43-52. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДКВ	– дигидрокверцетин
ДКВ _{исх}	– исходная субстанция дигидрокверцетина
ДКВ/ЛИЗ _л	– лиофилизат продукта сухого гриндинга дигидрокверцетина с L-лизином
ДКВ/ЛИЗ _п	– пленчатая форма на основе продукта сухого гриндинга дигидрокверцетина с L-лизином
ДКВ/ЛИЗ _г	– продукт сухого гриндинга дигидрокверцетина с L-лизином в мольном соотношении 1:2
ЛИЗ _{исх}	– исходная субстанция L-лизина
ОФА	– о-фталевый альдегид