



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130678** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)
C07H 1/00
C07H 17/07 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2023 00058	(72) Винахідник(и): Ск'яві Бруно (FR), Бесконд Філіпп (FR), Мушет Патрік (FR)
(22) Дата подання заявки: 08.07.2021	(73) Володілець (володільці): ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 16.04.2026	(74) Представник: Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 20315345.7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2016/124585 A1, 11.08.2016 FR 2311028 A1, 10.12.1976 FR 2782518 A1, 25.02.2000
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09.07.2020	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 19.07.2023, Бюл.№ 29	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 15.04.2026, Бюл.№ 15	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2021/068970, 08.07.2021	

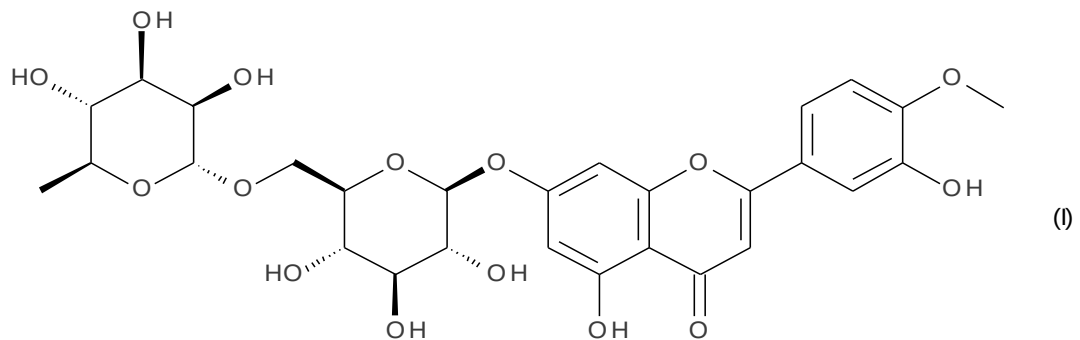
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ДІОСМІНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання діосміну, що включає: ацетилювання гесперидину; окислення ацетильованого гесперидину до ацетильованого діосміну за допомогою донору йоду; нагрівання ацетильованого діосміну в автоклаві при тиску від 5 до 8 барів, за температури кипіння присутнього спирту, зі зворотним холодильником та у присутності основи; зняття захисту з ацетильованого діосміну до діосміну шляхом нагрівання у присутності основи; очищення продукту.

UA 130678 C2

Даний винахід відноситься до способу одержання діосміну.
Діосмін являє собою сполуку формули (I):



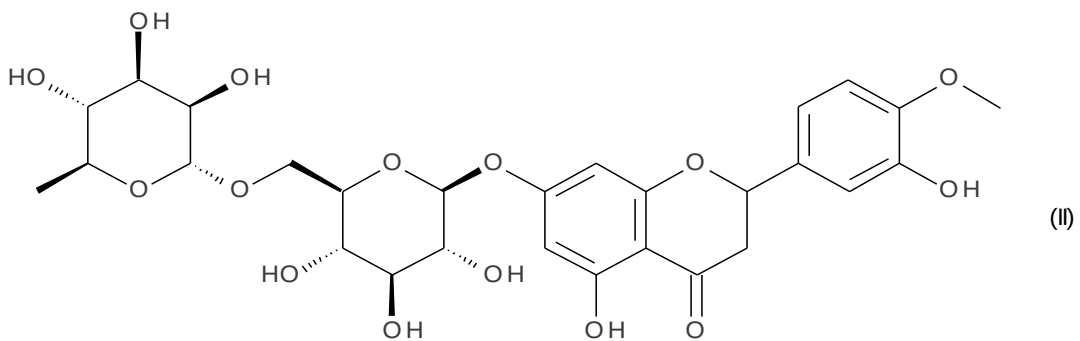
5

Діосмін застосовують у лікуванні захворювань вен, таких як хронічна венозна недостатність або гемороїдальна хвороба.

Він також є основним компонентом очищеної мікронізованої флавоноїдної фракції або MPFF (Дафлон®).

10

Діосмін синтезують шляхом окислення гесперидину. Гесперидин являє собою сполуку формули (II):



15

Гесперидин одержують із природних речовин (апельсинів). Різноманітність використовуваних апельсинів дає гесперидини неоднакового ступеню чистоти, які містять інші флавоноїди різного вмісту. Зокрема, гесперидин може містити до 4 % ізонарингін, який при окисленні перетворюється в ізорхоїфолін.

20

Таким чином, діосмін загалом містить інші флавоноїди, деякі з яких походять з окислення флавоноїдів, присутніх у початковому гесперидині, а інші є побічними продуктами реакції.

Враховуючи інтерес до діосміну з точки зору фармацевтики, важливо одержувати його з чудовим виходом продукту та необхідним ступенем чистоти незалежно від джерела гесперидину.

Європейською фармакопеею введені наступні специфікації:

25

Речовини	Специфікації діосміну (Європейська фармакопея)
Діосмін	від 90,0 до 102,0 %
Гесперидин	< 4,0 %
Діосметин	< 2,0 %
Ізорхоїфолін	< 3,0 %
Лінарин	< 3,0 %
6-йоддіосмін	< 0,6 %

Зокрема, важливо, щоб одержаний діосмін містив менше 0,6 % 6-йоддіосміну та менше 3,0 % ізорхоїфоліну.

У літературі були описані способи одержання діосміну з гесперидину.

30

У FR2311028 описаний спосіб одержання діосміну шляхом ацетилювання гесперидину з подальшим окисненням ацетильованого гесперидину шляхом бромовання, лужного гідролізу та

виділення. Неочищений діосмін, який одержаний таким чином, очищують на етапі повторної обробки з використанням піридину.

Цей спосіб не є ідеальним, оскільки вихід становить лише 65 %. Крім того, у ньому використовують піридин, який є канцерогенним розчинником класу 3.

У заявці на отримання патенту WO2016/124585 передбачена перевага, що полягає у відсутності використання органічних розчинників, таких як піридин. Проте, спосіб, який описаний у цьому документі, не забезпечує можливості одержання діосміну з бажаним ступенем чистоти, якщо використовуваний гесперидин містить велику кількість ізонарингіну.

Одна із задач даного винаходу полягала у мінімізації вмісту 6-йоддіосміну в одержуваному діосміні, при цьому обходячись без використання розчинників класу 3, таких як піридин.

Інша задача даного винаходу полягала у мінімізації вмісту ізорхоіфоліну в одержуваному діосміні, при цьому обходячись без використання розчинників класу 3, таких як піридин, при цьому починаючи з гесперидину, що містить до 4 % ізонарингіну.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до способу одержання діосміну, що включає етапи, на яких:

а) здійснюють ацетилювання гесперидину,

б) здійснюють окислення ацетильованого гесперидину до ацетильованого діосміну за допомогою донору йоду за температури від 90 до 120 °C,

в) нагрівають ацетильований діосмін в автоклаві за тиску від 5 до 8 барів, за температури кипіння спирту зі зворотним холодильником, такого як метанол, етанол або ізопропанол, у присутності основи, вибраної з ацетату натрію або ацетату калію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію або гідроксиду літію, карбонату калію, метанолату натрію або етанолату натрію, окремо або у суміші з іншою з перелічених основ, потім

г) знімають захист з ацетильованого діосміну до діосміну шляхом нагрівання у присутності основи, вибраної з гідроксиду натрію, гідроксиду калію або гідроксиду літію, карбонату калію, метанолату натрію або етанолату натрію, окремо або у суміші з ацетатом натрію або ацетатом калію,

д) очищують шляхом обробки основою/кислотою.

Згідно з одним варіантом реалізації даного винаходу, одержаний діосмін містить інші флавоноїди, такі як гесперидин, ізорхоіфолін, лінарин або діосметин.

Згідно з одним варіантом реалізації даного винаходу, етап ацетилювання (а) здійснюють шляхом введення гесперидину у реакцію з ангідридом оцтової кислоти й ацетатом калію або натрію.

Переважно, реакцію ацетилювання здійснюють за температури від 40 °C до 135 °C.

Переважно, кількість ангідриду оцтової кислоти становить від 8 до 10 молярних еквівалентів відносно використовуваного гесперидину.

Переважно, донор йоду, який використовують на етапі окислення (б), вибирають із $\text{NaI}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{KI}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{TBAI}/\text{H}_2\text{O}_2$ та NaI/I_2 (перев., 9/1) $/\text{H}_2\text{O}_2$.

Переважно, кількість NaI становить від 0,05 до 0,20 молярного еквіваленту відносно використовуваного гесперидину.

Переважно, кількість перекису водню становить від 1,0 до 1,2 молярного еквіваленту відносно використовуваного гесперидину.

Згідно з одним варіантом реалізації даного винаходу, ацетильований діосмін, що одержують в кінці етапу окислення (б), виділяють, переважно, шляхом осадження у воді перед використанням на етапі (в).

Згідно з одним варіантом реалізації даного винаходу, основа, яку використовують для етапу (в), являє собою водний розчин гідроксиду натрію або гідроксиду калію, водний розчин ацетату натрію або ацетату калію, або суміш гідроксиду натрію або гідроксиду калію й ацетату натрію або ацетату калію у водному розчині.

Ацетат натрію або ацетат калію, що використовують для етапу (в), може бути одержаний *in situ* шляхом нейтралізації залишку оцтової кислоти, присутнього в ацетильованому діосміні, за допомогою гідроксиду натрію або гідроксиду калію.

Переважно, кількість основи, що використовують на етапі (в), становить від 0,5 до 2,5 молярного еквіваленту відносно використовуваного гесперидину.

Згідно з одним варіантом реалізації даного винаходу, основа, яку додають на етапі деацетилювання (г), являє собою гідроксил натрію або гідроксид калію.

Переважно, кількість основи, що додають на етапі (г), становить від 2 до 4,5 молярного еквіваленту відносно використовуваного гесперидину.

Згідно з одним варіантом реалізації даного винаходу, обробку основою/кислотою (етап д) здійснюють шляхом пропускання у розчин у воді у присутності основи, такої як гідроксид натрію,

з подальшим осадженням шляхом солеутворення за допомогою кислоти, такої як сірчана кислота.

Винахід проілюстрований на прикладах, наведених далі.

Скорочення:

5 мол. екв. молярні еквіваленти (відносно гесперидину)

ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія

м/м співвідношення, що виражається як маса/маса

ТВАІ тетра-н-бутиламоній йодид

об. об'ємні еквіваленти (відносно гесперидину)

10 ПРИКЛАД 1: Діосмін

Етап А: Ацетильований діосмін

За температури у діапазоні 20-25 °С в реактор вводять ацетат калію (98,6 ммоль) й ангідрид оцтової кислоти (2996,2 ммоль).

15 Суспензію, перемішуючи, нагрівають до температури 40 °С, а потім вводять гесперидин (2 × 163,8 ммоль; титр ВЕРХ: 91,3 %, ізонарингін 3,8 %). Продовжують перемішувати, при цьому нагріваючи до температури 40 °С, потім нагрівають до температури 132 °С протягом 45 хв, при цьому перемішуючи. Наприкінці нагрівання суміш стає прозорим розчином. Перемішують розчин протягом 60 хв за температури 132 °С, а потім охолоджують до температури 105 °С.

20 Вводять водний розчин йодиду натрію (33 ммоль у 20 г води). За температури 105 °С вливають перекис водню 35 % (341,5 ммоль), що стабілізований 0,1 % сірчаною кислотою.

Перемішують протягом 30 хв за температури 105 °С, потім охолоджують до температури 100 °С, при цьому перемішуючи, й осаджують у мензурку, що містить воду (прибл. 7 об.), за механічного перемішування за температури у діапазоні 20-40 °С.

25 Після перемішування протягом 30 хв за температури у діапазоні 20-40 °С, здійснюють фільтрацію у вакуумі, промивають осад водою (9 об.; потім 2 × 2 об.). Здійснюють очищення протягом 16 год. у вакуумі за температури у діапазоні 20-25 °С.

Етап В: Діосмін

30 Ацетильований діосмін, що був одержаний на Етапі А, й метанол (3,5 об.) вводять в автоклав. Поміщають при перемішуванні, а потім нагрівають за температури кипіння зі зворотним холодильником за тиску 5 барів. Після 15 хвилин за температури кипіння зі зворотним холодильником вводять гідроксид натрію у вигляді водного розчину 30 % (1,2 мол. екв.). Нагрівають за температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 30 хв, потім охолоджують до температури 50 °С за нормального тиску та вводять гідроксид натрію у вигляді водного розчину 30 % (2,4 мол. екв.). Після 2 год. за температури 50 °С охолоджують до температури 20 °С, потім осад фільтрують і промивають метанолом (2 × 3 об.).

35 Розчиняють неочищений діосмін у 2,5 мол. екв. гідроксиду натрію та воді (2,5 об.) за температури 20 °С.

40 Додають сірчану кислоту для регулювання значення рН, щоб воно було у діапазоні від 2 до 4. Утримують протягом 30 хв за температури 20 °С, фільтрують, тричі промивають водою (2 × 5 об.) і сушать.

Вихід, починаючи з гесперидину: 83,8 %

Ступінь чистоти (ВЕРХ): 90,6 %

Вміст 6-йоддіосміну: 0,3 %

Вміст ізорхоіфоліну: 2,0 %.

45 ПРИКЛАД 2: Діосмін

Етап А: Ацетильований діосмін

За температури у діапазоні 20-25 °С в реактор вводять ацетат калію (207,1 ммоль) й ангідрид оцтової кислоти (6291,9 ммоль).

50 Суспензію, перемішуючи, нагрівають до температури 100 °С, а потім вводять гесперидин (5 × 137,6 ммоль; титр ВЕРХ: 91,7 % й ізонарингін 3,6 %). Продовжують перемішувати, при цьому нагріваючи до температури 100 °С, потім нагрівають до температури 132 °С протягом 15 хв, при цьому перемішуючи. Наприкінці нагрівання суміш стає прозорим розчином. Перемішують розчин протягом 120 хв за температури 132 °С, а потім охолоджують до температури 105 °С.

55 Вводять водний розчин йодиду натрію (68,8 ммоль у 40 г води). За температури 105 °С вливають перекис водню 35 % (717,1 ммоль), що стабілізований 0,1 % сірчаною кислотою.

Перемішують протягом 30 хв за температури 105 °С, потім охолоджують до температури 100 °С, при цьому перемішуючи, й осаджують у мензурку, що містить воду (прибл. 7 об.), за механічного перемішування за температури у діапазоні 20-40 °С.

60 Після перемішування протягом 30 хв за температури у діапазоні 20-40 °С, здійснюють фільтрацію у вакуумі, промивають осад водою (9 об.; потім 2 × 2 об.). Здійснюють очищення

протягом 16 год. у вакуумі за температури у діапазоні 20-25 °С.

Етап В: Діосмін

Ацетильований діосмін, що був одержаний на Етапі А, й метанол (3,5 об.) вводять в автоклав. Поміщають при перемішуванні, а потім нагрівають за температури кипіння зі зворотним холодильником за тиску 5 барів. Після 15 хвилин за температури кипіння зі зворотним холодильником вводять гідроксид натрію у вигляді водного розчину 30 % (1,55 мол. екв.). Нагрівають за температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 30 хв, потім охолоджують до температури 50 °С за нормального тиску та вводять гідроксид натрію у вигляді водного розчину 30 % (2,4 мол. екв.). Після 2 год. за температури 50 °С охолоджують до температури 20 °С, потім осад фільтрують і промивають метанолом (2 × 3 об.).

Розчиняють неочищений діосмін у 2,5 мол. екв. гідроксиду натрію та воді (2,5 об.) за температури 20 °С.

Додають сірчану кислоту для регулювання значення рН, щоб воно було у діапазоні від 2 до 4. Утримують протягом 30 хв за температури 20 °С, фільтрують, тричі промивають водою (2 × 5 об.) і сушать.

Вихід, починаючи з гесперидину: 81,2 %

Ступінь чистоти (ВЕРХ): 90,4 %

Вміст 6-йоддіосміну: 0,29 %

Вміст ізорхоіфоліну: 2,2 %.

ПРИКЛАД 3: Діосмін

В автоклав вводять ацетильований діосмін, що був одержаний на Етапі А Прикладу 1, і метанол (3,5 об.), додають 2 мол. екв. водного розчину ацетату калію, потім нагрівають за температури кипіння зі зворотним холодильником за тиску від 7 до 8 барів. Потім охолоджують до 50 °С і вводять водний розчин гідроксиду калію (4,2 мол. екв.). Після контакту за температури 50 °С охолоджують до температури 20 °С, потім фільтрують і промивають метанолом (2 × 1,5 об.).

Розчиняють неочищений діосмін у 2,5 мол. екв. гідроксиду натрію та воді (2,5 об.) за температури 20 °С.

Додають сірчану кислоту для регулювання значення рН, щоб воно було у діапазоні від 2 до 4. Утримують протягом 30 хв за температури 20 °С, потім фільтрують, тричі промивають водою (2 × 5 об.) і сушать.

Вихід, починаючи з гесперидину: 87,7 %

Ступінь чистоти (ВЕРХ): 90,1 %

Вміст 6-йоддіосміну: не виявлено (< 0,10 %)

ПРИКЛАД 4: Ацетильований діосмін із різними донорами йоду

У колбу з трьома шийками об'ємом 25 мл, яка оснащена яйцеподібною мішалкою і шприцевою помпою, вводять 10 г гесперидину, 0,5 г ацетату калію та 14 мл/15,6 г ангідриду оцтової кислоти. Поступово підвищують температуру до 132 °С і підтримують її на значенні 130 °С протягом 1 год.

Охолоджують приблизно до 90 °С, потім вводять 0,322 г йодиду натрію або еквівалентного донору йоду і 2,258 г води. Нагрівають до температури 105 °С, потім додають перекис водню 35 % (1,1835 мл/1,645 г) і 5,161 г води.

Тест	3a	3b	3c	3d
Гесперидин	10 кг	2 кг	2 кг	2 кг
Ангідрид оцтової кислоти	9,146 мол. екв.	9,146 мол. екв.	9,146 мол. екв.	9,146 мол. екв.
Ацетат калію	0,327 мол. екв.	0,327 мол. екв.	0,327 мол. екв.	0,327 мол. екв.
35 % H ₂ O ₂	1,036 мол. екв.	1,033 мол. екв.	1,033 мол. екв.	1,033 мол. екв.
H ₂ SO ₄	/	0,00109 мол. екв.	0,00109 мол. екв.	0,00109 мол. екв.
Донор йоду	NaI 0,133 мол. екв.	KI 0,133 мол. екв.	TBAI 0,133 мол. екв.	NaI / I ₂ 9/1 0,120/0,013 мол. екв.
Ацетильований діосмін	94 %	> 97 %	> 98 %	> 97 %

ПРИКЛАД 5: Діосмін із різними основами

Ацетильований діосмін, що був одержаний на Етапі А Прикладу 2, й метанол (3,5 об.)

- вводять в автоклав. Поміщають при перемішуванні, а потім нагрівають за температури кипіння зі зворотним холодильником за тиску 7 барів. Після 15 хвилин за температури кипіння зі зворотним холодильником вводять основу у вигляді водного розчину 30 % (1,2 мол. екв.). Нагрівають за температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 30 хв, потім охолоджують до температури 50 °С за нормального тиску та вводять основу у вигляді водного розчину 30 % (2,4 мол. екв.). Після 2 год. за температури 50 °С охолоджують до температури 20 °С, потім осад фільтрують і промивають метанолом (2 × 3 об.).

Тест	4a	4b	4c	4d	4e
Основа	CH ₃ ONa	NaOH	LiOH	KOH	K ₂ CO ₃
Вихід / Використаний гесперидин	84 %	84 %	85 %	84 %	80 %
Діосмін	89,8 %	90,9 %	90,4 %	90,8 %	92,4 %
Ізорхоіфолін	2,6 %	2,0 %	2,1 %	2,0 %	2,1 %
6-йоддіосмін	0,45 %	0,46 %	0,42 %	0,62 %	0,54 %

- ПРИКЛАД 6 (порівняльний): Відтворення способу за WO 2016/124585
- 40 г ангідриду оцтової кислоти, 0,75 г ацетату калію і 30 г гесперидину (ступінь чистоти 91,3 %; ізонарингін 3,8 %) вводять у реактор. Середовище реакції потім нагрівають до температури 115-120 °С, підтримуючи цю температуру приблизно протягом однієї години, а потім середовище охолоджують до 60-70 °С.
- Додають розчин йодиду натрію (0,9 г) у воді (6 мл) і реакційну суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником. Потім до реакційної суміші додають розчин 35 мл 5,4 % (за масою) перекису водню, що стабілізований сірчаною кислотою, при цьому підтримуючи температуру кипіння зі зворотним холодильником. Після цього середовище реакції охолоджують до 40-50 °С і до реакційної суміші додають гідроксид калію (10 г); після цього значення рН становить 4. Суміш потім нагрівають за температури 115-120 °С протягом 3 годин, і згодом охолоджують до температури 30 °С.
- Реакційну суміш додають у реактор, що містить 2N водний розчин гідроксиду натрію (300 мл). Через 1 год. і 30 хв додають сірчану кислоту, доки значення рН не стане дорівнювати 7,5. Потім осад фільтрують і промивають водою з одержанням вологого неочищеного діосміну.
- Отриманий таким чином неочищений діосмін кристалізують шляхом його розчинення у водному розчині гідроксиду натрію, а потім – шляхом його підкислювання сірчаною кислотою до осадження продукту.
- Твердий продукт фільтрують, промивають водою і сушать.
- Аналіз (ВЕРХ):

Речовини	Відсоток у продукті із Прикладу 5	Специфікації діосміну (Європейська фармакопея)
Діосмін	87,1 %	від 90,0 до 102,0 %
Ізорхоіфолін	3,6 %	< 3,0 %
6-йоддіосмін	0,99 %	< 0,6 %

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання діосміну, що включає етапи, на яких:
- здійснюють ацетилювання гесперидину,
 - здійснюють окислення ацетилюваного гесперидину до ацетилюваного діосміну за допомогою донора йоду за температури від 90 до 120 °С,
 - нагрівають ацетилюваний діосмін в автоклаві за тиску від 5 до 8 барів, за температури кипіння присутнього спирту, зі зворотним холодильником та у присутності основи, вибраної з ацетату натрію або ацетату калію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію або гідроксиду літію, карбонату калію, метанолату натрію або етанолату натрію, окремо або у суміші з іншою з перелічених основ, потім
 - знімають захист з ацетилюваного діосміну до діосміну шляхом нагрівання у присутності основи, вибраної з гідроксиду натрію, гідроксиду калію або гідроксиду літію, карбонату калію, метанолату натрію або етанолату натрію, окремо або у суміші з ацетатом натрію або ацетатом калію,
 - очищують шляхом обробки основою/кислотою, причому донор йоду вибирають із NaI/H₂O₂, KI/H₂O₂, TBAI/H₂O₂ та NaI/I₂/H₂O₂, а спирт із пункту в) являє собою метанол, етанол або ізопропанол.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що одержаний діосмін містить інші флавоноїди.
3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що одержаний діосмін містить менше 0,6 % 6-йоддіосміну та менше 3,0 % ізорхоіфоліну.
4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, за яким етап ацетилювання гесперидину (а) здійснюють шляхом взаємодії гесперидину з оцтовим ангідридом і ацетатом калію або натрію, а кількість ангідриду оцтової кислоти становить від 8 до 10 молярних еквівалентів відносно використовованого гесперидину.
5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що реакцію ацетилювання (а) здійснюють за температури від 40 до 135 °С.
10. 6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що донор йоду являє собою $\text{NaI/I}_2/\text{H}_2\text{O}_2$, а кількість NaI становить від 0,05 до 0,2 молярного еквіваленту відносно використовованого гесперидину.
7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що донор йоду являє собою $\text{NaI/I}_2/\text{H}_2\text{O}_2$, а кількість пероксиду водню H_2O_2 становить від 1,0 до 1,2 молярного еквіваленту відносно використовованого гесперидину.
15. 8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що ацетильований діосмін, що одержують в кінці етапу окислення (б), виділяють шляхом осадження у воді перед використанням на етапі (в).
9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що основа, яку використовують для етапу (в), являє собою гідроксид натрію або гідроксид калію у водному розчині, ацетат натрію або ацетат калію у водному розчині, або суміш гідроксиду натрію або гідроксиду калію й ацетату натрію або ацетату калію у водному розчині.
20. 10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що кількість основи, яку використовують на етапі (в), становить від 0,5 до 2,5 молярного еквіваленту відносно використовованого гесперидину.
25. 11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що кількість основи, яку додають на етапі зняття захисту, на етапі (г), становить від 2 до 4,5 молярного еквіваленту відносно використовованого гесперидину.