УКРАЇНА

(19) UA (11) 162784 (13) U

(51) МПК (2026.01)
A61K 36/00
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2025 05052**

(22) Дата подання заявки: **15.10.2025**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **23.04.2026**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **22.04.2026, Бюл.№ 16**

(72) Винахідник(и):
Марченко Артем Олександрович (UA),
Комісаренко Микола Андрійович (UA),
Комісаренко Андрій Миколайович (UA),
Маслов Олександр Юрійович (UA),
Плис Сергій Володимирович (UA),
Юдкевич Тетяна Козимирівна (UA),
Лебединець Ірина Олександрівна (UA)

(73) Володілець (володільці):
Марченко Артем Олександрович, вул. Культури, 22-Б, корпус 1, кв. 97, м. Харків, 61058 (UA),
Комісаренко Микола Андрійович, вул. Чкалова, 39, кв. 2, м. Харків, 61070 (UA),
Маслов Олександр Юрійович, просп. Гагаріна, 41/2, кв. 157, м. Харків, 61001 (UA)

(74) Представник:
Маслов Олександр Юрійович

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАСОБУ У ФОРМІ КАПСУЛ З АНТИОКСИДАНТНОЮ ДІЄЮ НА ОСНОВІ ІОНІЗОВАНОГО 3,3',4',5,7-ПЕНТАГІДРОКСИФЛАВОНУ

(57) Реферат:

Спосіб одержання засобу у формі капсул з антиоксидантною дією на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону включає індивідуальне кріоподрібнення 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону та аргініну, заморожування їх парами рідкого азоту. Проведення спільного кріоподрібнення 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону та аргініну з утворенням водорозчинного іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у молярному співвідношенні 1:3-1:5 у кріомлині, потім наповнюють і одержують капсулу.

UA 162784 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема стосується технології одержання лікарських засобів, до хіміко-фармацевтичної, косметичної та харчової промисловості, зокрема - способу одержання засобу у формі капсул з антиоксидантною дією на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону.

На сьогодні наукова спільнота встановила, що розвиток серцево-судинних, метаболічних, нейродегенеративних та онкологічних захворювань пов'язаний з окислювальним стресом [1]. Окислювальний стрес - це стан організму, при якому відбувається надмірне утворення активних форм кисню (АФК), таких як супероксид ($O^{\bullet 2-}$), гідроксильний радикал ($OH^{\bullet -}$) та монооксид азоту ($NO^{\bullet -}$) [2]. Організм людини має власну антиоксидантну систему, яка складається з таких ферментів: супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза [3]. Однак через ендогенні або екзогенні впливи антиоксидантна система не завжди здатна повністю інактивувати вільні радикали, тим самим збільшуючи ризик розвитку вищезазначених захворювань. Тому споживаються природні антиоксиданти, що містяться в їжі, а також спеціальні продукти харчування та ліки додаються до щоденного раціону для підтримки антиоксидантної системи [4].

Одним з перспективних сполук є 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон, це представник флавоноїдного підкласу флавонолів. 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон міститься в багатьох фруктах та овочах, але 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон у продуктах харчування присутній не у вигляді аглікону (тобто без цукрових груп), а у вигляді глікозидів. Після потрапляння в організм глікозиди гідролізуються, а вивільнений аглікон абсорбується та метаболізується, утворюючи глюкуроновані, метильовані та сульфатовані похідні [5].

3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон має антиоксидантну [6], протизапальну [7], імунопротекторну дію [8], протиканцерогенну [9], протидіабетичну активність [10] та запобігати багатьом хронічним захворюванням, а також здатності пригнічувати перекисне окислення ліпідів, агрегацію тромбоцитів, проникність капілярів [11].

Але існує велика проблема біодоступності 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону в організмі, що пов'язана з низькою розчинністю 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у воді (7 мг в 1000 мл). Дана проблема ґрунтується на липофільних властивостях 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону, оскільки він в своєї структурі ароматичну систему, шо робить молекулу більш ліпофільною [12].

У розробці лікарських препаратів велика увага приділяється структурі речовини, а також яким рівнем фармакологічної активності має речовину при введенні різних замісників [13]. Але при цьому не приділяє належної уваги ступеню іонізацій речовини. Так у наших теоретичних і практичних дослідженнях [14, 15] з вивчення протизапальної і антиоксидантної активності екстрактів листя і пагонів малини було показано, що катехіни (становлять 70 % всіх фенольних сполук в екстрактах) в іонізаційній формі мають у 4 рази вищу протизапальну активність, ніж його молекулярна форма. Таким чином, іонізація відіграє важливу роль у фармакологічних процесах препарату.

Для повної іонізації біологічно активних речовин використовувався амінокислота L-аргінін. L-аргінін аліфатична основна -амінокислота. Є однією з двох умовно незамінних амінокислот (поряд з гістидином). Оптично активна, існує у вигляді L-і D-ізомерів. L-Аргінін входить до складу пептидів і білків, особливо високий вміст аргініну в основних білках - гістонах та протамінах (до 85 %).

Відомий спосіб одержання фармацевтичної композиції з протизапальною і протиревматичною дією у формі капсул [16]. Склад капсул представлено наступними компонентами: калію 2,4-дихлорбензоат, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний або картопляний, натрію кроскармелоза, полівінілпіролідон, кальцію або магній стеарат. Технологія одержання складається з просіювання компонентів, перемішування, зволоження грануляційної маси, вологої грануляції, сушіння гранул, сухої грануляції, опудрювання і наповнення капсул.

Недоліком можна вважати використання калію 2,4-дихлорбензоату як діючої речовини, оскільки дана сполука має низьку розчинність у воді, тим самим біодоступність даного препарату буда дуже низька, крім цього калію 2,4-дихлорбензоат не має антиоксидантної дії.

В основу корисної моделі поставлена задача, що полягає у розробці способу одержання засобу у формі капсул з антиоксидантною дією на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання засобу у формі капсул з антиоксидантною дією на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону, що включає індивідуальне кріоподрібнення 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону та аргініну, замороження їх парами рідкого азоту, проведення спільного кріоподрібнення 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону та аргініну з утворенням водорозчинного іонізованого 3,3',4',5,7-

пентагідроксифлавону у молярному співвідношенні 1:3-1:5 у кріомлині, наповнення і одержання капсули. На виході отримують капсули розміром 00.

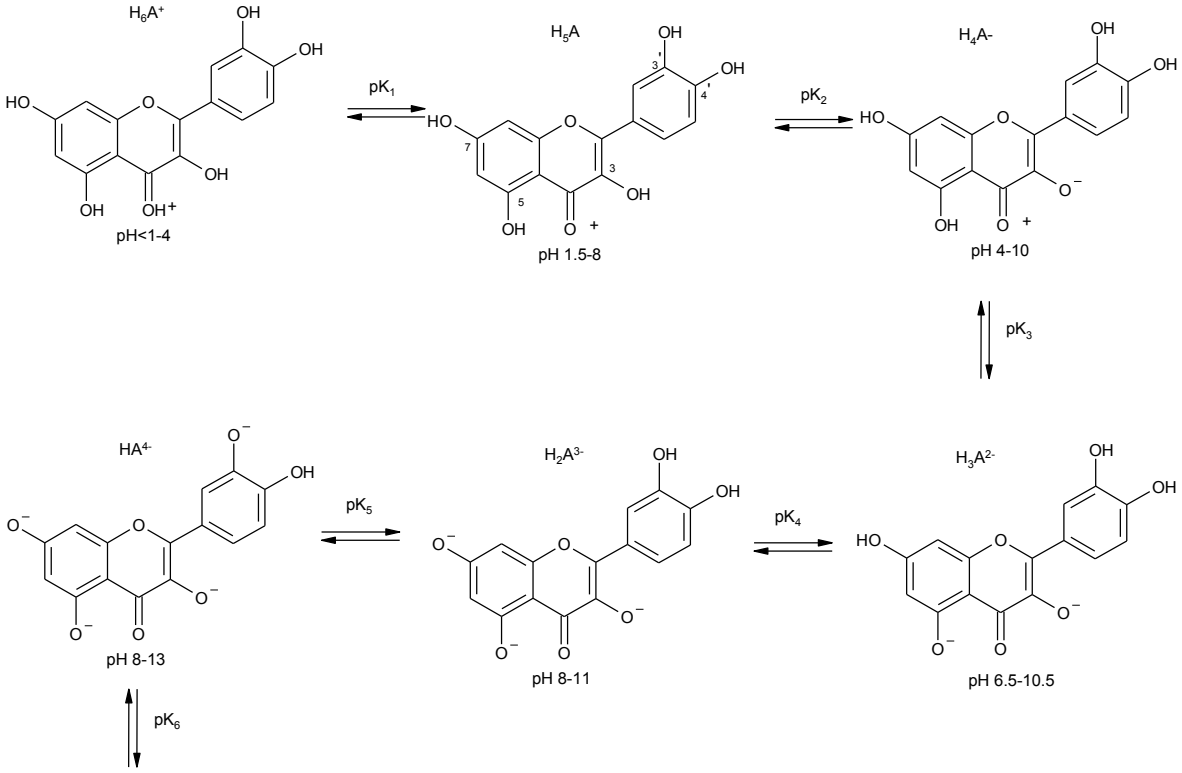
Експериментально встановлено, що маси для наповнення капсул мала хорошу плинність (кут природного укосу - 25-30 град, стисливість - 1-10 %, та коефіцієнт Гауснера - 1,15).

Приклад 1.

1 моль 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону і 5 моль аргініну піддають заморожуванню парами рідкого азоту та проводять подрібнення в кріомлині при охолодженні парами рідкого азоту до розміру частинок 20-30 мкм. Потім проводять подальше спільне подрібнення у кріомлині 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону - та аргініну з утворенням твердого у формі порошку іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону, потім наповнюють і одержують капсулу.

Приклад 2.

Для теоретичної оцінки антиоксидантної активності об'єкту дослідження, нами було проведено молекулярний докинг 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у різних іонних формах при різних pH, а саме при pH<1 4, pH 1,5-8, pH 4-10, pH 6,5-10,5, pH 8-11, pH 8-13 і pH>9 (Рис. 1). Для проведення цього дослідження було використано комп'ютерну програму Autodock 4.2 MGL Tools [17]. Для дослідження антиоксидантної активності були вибрані ряд ферментів - нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-оксиредуктазу (НАДФН-оксиредуктазу) (PDB ID: 5o0x), фермент міелопероксидазу (PDB ID: 3f9p), та фермент ксантин-оксиредуктаза (PDB ID: 1fiq) дані структури ферментів були взяті з банку даних білка (БДБ) [18]. За допомогою Computed Atlas for Surface Topography of Proteins [19] були визначені амінокислоти в активному центрі ферменту відповідних за його інгібування. Для дослідження було взято 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон, диклофенак натрію (CID_5018304), мелоксикам (CID_54677470), напроксен натрію (CID_23681059), ібупрофен (CID_3672), епігалокатехін-3-О-галат (CID_65064), 3D-структура даних сполук були взяті з PubChem [20], іонізовані форми 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону були побудовані програмою ACD/ChemSketch. Комп'ютерною програмою Autodock 4.2 MGL Tools була використана для оптимізації структури ферментів шляхом видалення води, зайвих атомів, і додавання водневих груп. Потім AutoGrid визначило нативне розташування ліганду для зв'язування з активним центром ферменту шляхом розхолодження координати сітки (X, Y і Z). Зв'язування ліганда з ферментом проводили шляхом регулювання параметрів генетичного алгоритму (ГА), використовуючи 10 запусків критеріїв ГА. Для оцінки ефективності рівня зв'язування були використані наступні показники E (Енергія зв'язку, ккал/моль) і IC50, (концентрація речовини, яка інгібує 50 % ферменту, ммоль). У випадку показника E, чим менше значення, тим краще зв'язок між лігандом і ферментом.



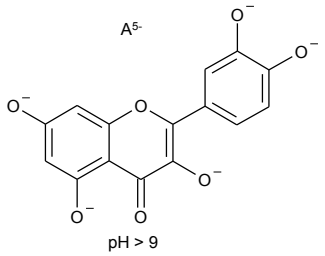


Рис. 1. Схема іонно-молекулярних рівноваг 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону в розчинах у широкому інтервалі pH (1-13)

За стандарти антиоксидантної активності взято такі препарати: епігалокатехін-3-О-галат, індометацин, целекоксиб, напроксен натрію, ібупрофен, диклофенак натрію та мелоксикам. Для розуміння рівня селективності пригнічення досліджуваних речовин до активних центрів ферментів нами була застосована наступна класифікація селективності [21]: IC50<0,001 мМ (високоселективні); 0,05>IC50>0,001 (середньоселективні); IC50>0,05 мМ (низькоселективні).

Результати представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Схематична класифікація стандартних антиоксидантних препаратів разом з іонізованими формами 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону поділені на три категорії

№	Сполука	НАДФН-оксиредуктаза	мієлопероксидаза	ксантин оксиредуктаза	Кількість закритого ключового ферменту окислення
Препарати стандарти					
1.	Індометацин	#	#	✓	3
2.	Целекоксиб	✓	#	✓	3
3.	Напроксен натрію	#	#	#	3
4.	Ібупрофен	□	#	□	1
5.	Диклофенак натрію	□	□	□	0
6.	Мелоксикам	✓	□	#	2
7.	Епігалокатехін-3-О-галат	#	□	#	2
Іонізовані форми 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону					
1.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон (pH>9) A^{5-}	#	#	#	3
2.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон (pH 8-13) HA^{4-}	#	#	□	2
3.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон (pH 8-11) H_2A^{3-}	#	□	□	1
4.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон (pH 6,5-10,5) H_3A^{2-}	#	□	□	1
5.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон (pH 4-10) H_4A^{-}	□	□	□	0

Таблиця 1

Схематична класифікація стандартних антиоксидантних препаратів разом з іонізованими формами 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону поділені на три категорії

№	Сполука	НАДФН-оксиредуктаза	мієлопероксидаза	ксантин оксиредуктаза	Кількість закритого ключового ферменту окислення
6.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон (pH 1,5-8) H_5A Нейтральна форма	□	□	□	0
7.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон (pH<1-4) H_6A^+	□	□	□	0

Примітки: ✓ - високо селективні інгібітори, # - середньо селективні інгібітори, □ низько селективні інгібітори

Приклад 3.

Антиоксиданту активність іонізованого 3,3',4',5,7 - пентагідроксифлавону у капсулах була вивчена на 35 білих безпородних щурах-самцях масою 180-220 г, на яких була створена модель гострого запалення, індукованого субплантарною ін'єкцією 0,1 мл 1 % карагінану (Fluka, Швейцарія) у праву задню лапу щурів.

Методика визначення каталазної активності була наступна: аліквоту сироватки крові 0,02 мл вносили у дві пробірки (1 - дослідна проба, 2 - контрольна проба), потім до дослідної проби додавали 2,0 мл 0,03 % розчину перекису водню, а до контрольної проби - 2,0 мл дистильованої води. Через 10 хвилин до дослідної і контрольної проби додавали 1,0 мл 4 % розчину амонію молібдату і ретельно перемішували. Оптичну щільність дослідженої проби вимірювали при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби. Пробопідготовка холостої проби була наступна: аліквоту дистильованої води 0,02 мл вносили у дві пробірки, потім до першої пробірки додавали 2,0 мл 0,03 % розчину перекису водню, а в другу пробірку - 2,0 мл дистильованої води. Через 10 хвилин до двох пробірок додавали 1,0 мл 4 % розчину амонію молібдату і ретельно перемішували [22]. Активність каталази в сироватці крові розраховували за формулою:

$$E[\text{мкмоль}/(\text{хв}*\text{л})] = \frac{(E\text{хол} - E\text{досл})*1(\text{розведення})}{T(\text{хв})*0{,}02 - 10^{-3}(\text{об'єм внесеної проби})*22{,}2*10^3\ \text{ммоль}^{-1}\text{см}^{-1}} * 1000,$$

де: Е - активність каталази, в мкмоль/(л*хв);

$E_{хол}$ та $E_{досл}$ - оптична щільність (екстинція) холостої та дослідної проб;

0,02*10-3 - об'єм проби (або інша), л;

Т - час реакції (хв);

К - коефіцієнт мілімолярної екстинції перекису водню, $22{,}2\cdot10^3$ ммоль$^{-1}$·см$^{-1}$.

1 - розведення (якщо є).

Методика визначення ТБК-реактантів: аліквоту сироватки крові 0,25 мл вносили до пробірки для центрифугування, потім додавали 1,8 мл дистильованої води, 0,1 мл 0,5 М HCl і 0,5 мл 15 % розчину трихлороцтової кислоти, та ретельно перемішували скляною паличкою. Центрифугували зразки протягом 15 хвилин при 5000 об./хв. Декантували надосадкову рідину у чисті пробірки і додавали 0,5 мл 0,02 М ТБК розчину. Пробірки з зразками термотестували на водяній бані при температурі 90º С протягом 15 хв. і охолоджували пробірки зі зразками під проточної водою. Паралельно готували контрольну пробу: до пробірки додавали 2,0 мл дистильованої води та 0,5 мл 0,02 М ТБК розчину. Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 532 нм проти контрольної проби [23]. Вміст ТБК-реактантів у сироватці крові розраховували за формулою:

$$C = E_{досл} \times \frac{1}{1{,}56 \cdot 10^5} \times 2 \cdot 10^6 (мкмоль / л),$$

де С - концентрація ТБК-реактантів в дослідній пробі, мкмоль/л;

$E_{досл}$ - оптична щільність дослідної проби.

Усі тварини були розділені на 7 груп. Перша група - інтакт, друга група - контрольна патологія (тваринам субплантарно вводили розчин каррагенану, а всередину шлунка - 0,5 мл/кг дистильованої води). Третя, четверта, п'ята шоста і сьома групи - тваринам під шкіру вводили розчин каррагенану. Третя група була препарат порівняння - диклофенак натрію, четверта група - препарат порівняння епігалокатехін-3-О-галат у дозі 26,5 мг/кг, п'ята група - "Квертин" (Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод") у дозі 50 мг/кг у перерахунку на кверцетин 3,5 мг/кг, шоста група - іонізований 3,3',4',5,7 - пентагідроксифлавон дозі 4,3 мг/кг, і сьома група - іонізований 3,3',4',5,7 - пентагідроксифлавон у дозі 8,4 мг/кг.

Епігалокатехін-3-О-галат є "золотим стандартом" щодо антиоксидантної дії, відповідно до рекомендації Європейського агентства з безпеки продуктів харчування добова норма епігалокатехін-3-О-галату складає 300 мг [24], тому ми взяли дану дозу для експерименту (26,5 мг/кг - для щурів).

Тварини під час експерименту перебували в умовах віварію при температурі (19-24)°С, вологості не більше 50 %, природному світловому режимі "день-ніч", у пластикових клітинах, на стандартному харчовому раціоні гранульованими кормами. Утримання та догляд за тваринами у віварій відповідали положенням Страсбурзької конференції.

Поводження з тваринами проводилося відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [25].

Отримані результати обробляли статистичним методом варіаційних рядів з використанням критерію Манна-Уітні. Усі розрахунки велися за загальноприйнятими формулами. Результати представлені як M±m, де M - вибіркове середнє, m - помилка середнього.

Таблиця 2

Антиоксидантна активність капсул з іонізованим 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном на моделі карагенінового набряку n=6, (M±m)

Умови досліду	Доза, [8] мг/кг	Каталаза, мкмоль/хв*л	ТБК-активні продукти, мкмоль/л
Інтакт		57,75 ±2,89	0,221 ±0,013
Контрольна патологія		26,22* ±1,31	0,267* ±0,011
Диклофенак натрію	8	48,38*/** ±2,42	0,182*/** ±0,009
Епігалокатехін-3-О-галат	26,5	57,12** ±2,80	0,170*/** ±0,014
"Квертин"	3,5	26,04* ±1,30	0,159*/** ±0,008
Іонізований 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон в капсулах	4,3	60,10**/#/*** ±3,00	0,149*/**/#/***/& ±0,014
Іонізований 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон в капсулах	8,7	68,92*/**/#/***/&/$ ±3,40	0,129*/**/#/***/&/$ ±0,016

Примітки:
1* - рівень статистичної значущості щодо групи інтакт;
2 ** - рівень статистичної значущості щодо групи КП;
3 # - значення достовірні відносно препарату порівняння диклофенак натрію;
4 *** - значення достовірні відносно препарату порівняння "Квертин"
4 $ - значення достовірні відносно іонізований
3,3',4',5,7 - пентагідроксифлавон у капсулі в дозі 6.5 мг/кг;
5 & - значення достовірно відносно препарату порівняння епігалокатехін-3-О-галат;
6 n - кількість тварин у кожній групі;
7 Доза іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон і "Квертину" перерахована на кверцетин.

Приклад 4.

В електрохімічну комірку вносили 50,0 мл медіаторної системи, яка складалася з $K_4[Fe(CN)_6]$ і $K_3[Fe(CN)_6]$ з концентрацією 0,002/0,00002 М, відповідно; 1,0 мл досліджуваного лікарського засобу додавали до електрохімічний комірки [26].

Антиоксиданту активність розраховували на підставі отриманої різниці потенціалів по формулам (1-2) і виражали в молях еквівалентів антиоксидантів на масу сухого залишку екстракту (ммоль-екв./$m_{лік.форми}$). Для порівняння антиоксидантної дії були взяти оригінальні препарати: "Аскорутин" (АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД") і "Квертин" (Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод").

Отримані дані при n=3 в кожному досліді обробляли статистично.

$$AOA = \frac{c_{ox} - \alpha \cdot c_{red}}{1+\alpha} \cdot K_{dil} \cdot 10^3 \cdot \frac{m_1}{m_2}, \quad (1)$$

$$\alpha = (c_{ox}/Cred) \cdot 10^{(\Delta E - E_{ethanol})nF} / 2{,}3RT, \quad (2)$$

де: C_{ox}- концентрація $K_3[Fe(CN)_6]$ в електрохімічній комірці, моль/л;
C_{red} - концентрація $K_4[Fe(CN)_6]$ в електрохімічній комірці, моль/л;
K_{dil} - коефіцієнт розведення;
$E_{ethanol}$ - 0,0546·$C_{\%}$ - 0,0091;
$C_{\%}$ - концентрація етанолу;
m_1 - маса сухого залишку екстракту;
m_2 - маса сухого залишку в 1 мл екстракту;
n - кількість електронів в електродній реакції (n=1);
F - постійна Фарадея (F=96485,333 Кл/моль);
R - універсальна газова стала (R=8,314 Дж/моль×К);
Т - температура розчину, К.

Таблиця 3

Антиоксидантна активність капсул з іонізованим 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоном визначено потенціометричним методом

Умови досліду	Доза		ммоль-екв./$m_{лік. форми}$
Аскорутин	1 таблетка	50 мг - аскорбінова кислота; 50 мг - рутин	31,10±1,02
"Квертин"	1 таблетка	40 мг - кверцетин	10,40±0,50
Іонізований 3,3',4',5,7 - пентагідроксифлавон в капсулах	1 капсула	100 мг - Іонізований 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон в капсулах	77,70±1,03

Усі досліджувані сполуки були умовно поділені на три категорії (таблиця 1). До першої категорії належали сполуки з високою селективністю до активного центру, до другої - сполуки із середньою та до третій категорії - з низькою селективністю. Такий підхід до розділення сполук був необхідний для чіткого визначення сполук, що високоефективно взаємодіють з прооксидантними механізмами, а також сполук, що працюють нижче цього рівня. Згідно з

отриманими даними, представленими в таблиці 1, можна зробити висновок, що жодна сполука не здатна блокувати всі прооксидантні ферменти, тільки комбінація сполук здатна зупинити розвиток окисного процесу. Іонізаційна форма пентагідроксифлавона при pH>9 A^{5-} здатна блокувати усі прооксидатні ферменти, як середньо селективний інгібітор. Наступна іона форма пентагідроксифлавону - HA^{4-} (pH 8 - 13) спроможна середньо селективно інгібувати два з трьох прооксидантних ферментів, а саме НАДФН-оксиредуктазу і мієлопереоксидазу. У випадку іонних форм пентагідроксифлавону H_2A^{3-} і H_3A^{2-} було визначено, що вони є середньо селективними інгібіторами лише до ферменту НАДФН-оксиредуктази. Інші іоні формули пентагідроксифлавону показали себе, як низько селективними інгібіторами. (Таблиця 1)

При порівняння результатів з стандартними препаратами було встановлено, що целекоксиб є високоселективним інгібітором до НАДФН-оксиредуктази і ксантин-оксиредуктази, також індометацин показав високу селективність до ксантин-оксиредуктази і середньо селективність до НАДФН-оксиредуктази і мієлопероксидази. У випадку же напроксену натрію було показано, що він є середньо селективним інгібітором до всіх ферментів та спроможній "закрити" усі механізми окисного стресу. Епігалокатехін-3-О-галат може інгібувати лише два фермента з трьох, а саме - НАДФН-оксиредуктазу і ксантин-оксиредуктазу. Але найгірший результат селективності показав "золотий стандарт" - диклофенак Na, який оказався низько селективним інгібітором до всіх ферментів. (Таблиця 1).

За результатах представлених у таблиці 2, у експериментальних групах іонізований 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон у капсулах у дозах 8,7 і 4,3 мг/кг спостерігалося підвищення активності каталази порівняно з групою патології. Рівень каталази у групі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у дозі 4,3 мг/кг був достовірно ($p<0,05$) нижче порівняно з прийомом іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у дозі 8,7 мг/кг. Застосування іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у дозі 8,7 мг/кг показало значно вищий рівень каталази, що було статистично значущим ($p<0,05$) у порівнянні ніж з групами препаратів порівняння диклофенаком натрію, "Квертином", і епігалокатехіном-3-О-галатом. При порівнянні групи іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у дозі 4,3 мг/кг з групами диклофенак натрію і "Квертин" спостерігалося значуща різниця. (Таблиця 2).

При дослідженні рівня ТБК-активних продуктів було встановлено, що у досліджуваних групах іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у дозах 8,7 і 4,3 мг/кг спостерігалося зниження значень рівня ТБК-активних продуктів у порівнянні з групами препаратів порівняння "Квертину", диклофенак натрію, і епігалокатехіном-3-О-галату. Також, було показано у таблиця 2, що рівень ТБК-активних продуктів у сироватці крові були нижче на 20 % у групі іонізованого 3,3',4',5,7 - пентагідроксифлавону у дозі 8,7 мг/кг, ніж у дозі 4,3 мг/кг. При порівнянні з групою патологією і інтакту спостерігалося значуща різниця ($p<0,05$) у порівнянні з групами іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у дозі 4,3 і 8,7 мг/кг.

За результатами дослідження показаними у таблиці 3 було встановлено, що 1 капсула іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону має на 87 і 60 % вище рівень антиоксидантної дії, ніж препарати порівняння "Квертин" і "Аскорутин", відповідно.

Низький рівень антиоксидантної дії "Квертину" і "Аскорутину" пов'язаний з низькою біодоступністю діючих речовин (рутин і кверцетин) препаратів. Але, ми не можемо спостерігати такий низькій рівень антиоксидантної дії у випадку препарату іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону, що свідчить про високий рівень розчинності іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у воді.

За результатами представленими у таблиці 2, можна зробити висновок, що іонізований 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон у дозі 8,7 і 4,3 мг/кг має достатній рівень антиоксидантної дії, тобто можуть активно пригнічувати окислювальний стрес при запальному процесі та інактувати вільні радикали.

При запаленні утворюється супероксидантний радикал, перекис водню та гідроксильні радикали, які провокують перекисне окислювання ліпідів мембран і утворення продуктів метаболізму ТБК. Таким чином, ТБК-активні продукт добре відомий біомаркер окислювального стресу in vivo. Відповідно до представлених результатів у таблиці 2, можна зробити висновок, що іонізований 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавон у дозі 8,7 і 4,3 мг/кг має достатній рівень антиоксидантної дії для зупинки перекисного окислювання ліпідів мембран.

Таким чином, заявлений спосіб одержання засобу у формі капсул з антиоксидантною дією на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону, відзначається рядом переваг:

1) висока біодоступность до активних центрів прозапальних ферментів;

2) наявність вираженої антиоксидантною активності іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону, одержаного за запропонованим способом.

Джерела інформації:

1. Determination of the extraction frequency of green tea leaves by the antioxidant method / O. Y. Maslov et al. Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. 2022. Vol. 20, no. 1(77). P. 28-34. DOI: https://doi.org/10.24959/ophcj.22.252320 (date of access: 13.09.2025).

2. Antioxidant, antimicrobial and antifungal activity of the obtained "Cachisept" tablets for resorption in the oral cavity for the treatment and prevention of dental caries / O. Y. Maslov et al. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2023. Vol. 16, no. 3. P. 213-216. DOI: https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.285425 (date of access: 13.09.2025).

3. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases / D. M. Teleanu et al. International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23, no. 11. P. 5938. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23115938 (date of access: 13.09.2025).

4. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future / A. van der Pol et al. European Journal of Heart Failure. 2018. Vol. 21, no. 4. P. 425-435. DOI: https://doi.org/10.1002/ejhf.1320 (date of access: 13.09.2025).

5. Alizadeh S. R., Ebrahimzadeh M. A. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. European Journal of Medicinal Chemistry. 2022. Vol. 229. P. 114068. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114068 (date of access: 06.09.2025).

6. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application / D. Xu et al. Molecules. 2019. Vol. 24, no. 6. P. 1123. URL: https://doi.org/10.3390/molecules24061123 (date of access: 06.09.2025).

7. Chiang M.-C., Tsai T.-Y., Wang C.-J. The Potential Benefits of Quercetin for Brain Health: A Review of Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms. International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24, no. 7. P. 6328. URL: https://doi.org/10.3390/ijms24076328 (date of access: 06.09.2025).

8. Quercetin, Inflammation and Immunity / Y. Li et al. Nutrients. 2016. Vol. 8, no. 3. P. 167. URL: https://doi.org/10.3390/nu8030167 (date of access: 06.09.2025).

9. Reyes-Farias M., Carrasco-Pozo C. The Anti-Cancer Effect of Quercetin: Molecular Implications in Cancer Metabolism. International Journal of Molecular Sciences. 2019. Vol. 20, no. 13. P. 3177. URL: https://doi.org/10.3390/ijms20133177 (date of access: 06.09.2025).

10. Deepika, Maurya P. K. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. Molecules. 2022. Vol. 27, no. 8. P. 2498. URL: https://doi.org/10.3390/molecules27082498 (date of access: 06.09.2025).

11. Dabeek W. M., Marra M. V. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. Nutrients. 2019. Vol. 11, no. 10. P. 2288. URL: https://doi.org/10.3390/nu11102288 (date of access: 06.09.2025).

12. Quercetin: A Potential Polydynamic Drug / N. Georgiou et al. Molecules. 2023. Vol. 28, no. 24. P. 8141. URL: https://doi.org/10.3390/molecules28248141 (date of access: 06.09.2025).

13. Chopra B., Dhingra A. K. Natural products: A lead for drug discovery and development. Phytotherapy Research. 2021. URL: https://doi.org/10.1002/ptr.7099 (date of access: 06.09.2025).

14. Evaluation of Anti-Inflammatory, Antioxidant Activities and Molecular Docking Analysis of Rubus idaeus Leaf Extract / O. Maslov et al. Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences. 2024. Vol. 17, no. 1. P. 105-122. URL: https://doi.org/10.35516/jjps.v17i1.1808 (date of access: 06.09.2025).

15. Anti-inflammatory and antioxidant activity of Rubus idaeus shoot extract: An in silico molecular docking study / O. Maslov et al. Notulae Scientia Biologicae. 2025. Vol. 17, no. 3. P. 12463.

16. Фармацевтична композиція протизапальної та протиревматичної дії у формі таблетки або капсули: пат. 108991 Україна: A61K31/19. № u201600679; заявл. 28.01.2016; опубл. 10.08.2016, Бюл. № 15. 2 с.

17. Morris G. M., Huey R., Olson A. J. Using AutoDock for Ligand- Receptor Docking. Current Protocols in Bioinformatics. 2008. Vol. 24, no. 1. URL: https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24 (date of access: 06.09.2025).

18. Updated resources for exploring experimentally-determined pdb structures and computed structure models at the RCSB protein data bank / S. Burley et al. Nucleic Acids Research. 2025. Vol.5, № D1 P.D564-D574. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkae1091 (date of access: 06.09.2025).

19. Tian W, Chen C, Lei X, Zhao J. CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. Nucleic Acids Research. 2025. Vol. 46, № W1. P. W363-W367. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gky473

20. PubChem 2025 update/ S. Kim et al. Nucleic Acids Research. 2025. Vol. 53, № D1. P. D1516-D1525. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059

21. Kondža M., Brizić I., Jokić S. Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. Biomedicines. 2024. Vol. 12, no. 3. P. 644. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines12030644 (date of access: 06.09.2025).

22. Góth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. Clinica Chimica Acta. 1991. Vol. 196, no. 2-3. P. 143-151. DOI: https://doi.org/10.1016/0009-8981(91)90067-m (date of access: 13.09.2025).

23. Del Rio D., Stewart A. J., Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2005. Vol. 15, no. 4. P. 316-328. DOI: https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.05.003 (date of access: 13.09.2025).

24. European Food Safety Authority. European Food Safety Authority. URL: https://www.efsa.europa.eu/en (date of access: 13.09.2025).

25. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. OJEU2010; L276: 33-79.

26. Study and evaluation antioxidant activity of dietary supplements with green tea extract / O. Y. Maslov et al. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2021. Vol. 14, no. 2. P. 215-219. DOI: https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.233306 (date of access: 13.09.2025).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання засобу у формі капсул з антиоксидантною дією на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону, що включає індивідуальне кріоподрібнення 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону та аргініну, заморожування їх парами рідкого азоту, проведення спільного кріоподрібнення 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону та аргініну з утворенням водорозчинного іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у молярному співвідношенні 1:3-1:5 у кріомлині, потім наповнюють і одержують капсулу.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601