



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **163718** (13) **U**
(51) МПК (2026.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 31/00

A61P 1/16 (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 2026 00079**

(22) Дата подання заявки: **06.01.2026**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **23.07.2026**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **22.07.2026, Бюл.№ 29**

(72) Винахідник(и):

**Марченко Артем Олександрович (UA),
Комісаренко Микола Андрійович (UA),
Комісаренко Андрій Миколайович (UA),
Маслов Олександр Юрійович (UA),
Плис Сергій Володимирович (UA),
Плис Дмитро Сергійович (UA),
Юдкевич Тетяна Козимирівна (UA),
Лебединець Ірина Олександрівна (UA),
Колісник Сергій Вікторович (UA)**

(73) Володілець (володільці):

**Марченко Артем Олександрович,
вул. Культури, 22 Б, корп. 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 РОЗЧИНУ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ З АНТИОКСИДАНТНОЮ ДІЄЮ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ ГРАНАТУ

(57) Реферат:

Спосіб одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з антиоксидантною дією на основі екстракту плодів граната включає екстракцію рослинної сировини. Відважують плоди граната, пресують сировину, додають 96 % етанол у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують розраховану кількість L-аргініну, L-цитруліну, міо-інозиту, бетаїну, до екстракту плодів граната додають поступово, постійно помішуючи, L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн і воду очищену до одержання однорідної суміші. Розчин для розчину для внутрішнього застосування включає наступне співвідношення компонентів, мас. %: бензоат натрію - 0,1-0,2, бетаїн - 0,5-5,0, лимона кислота - 0,5-5,0, L-цитрулін - 0,5-5,0, L-аргінін - 1,0-5,0, міо-інозитол - 1,0-5,0, екстракт плодів граната - 20,0-70,0, вода очищена - до 100,0.

UA 163718 U

UA 163718 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до технології одержання лікарських засобів, до хіміко-фармацевтичної, косметичної та харчової промисловості, зокрема до способу одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з антиоксидантною дією на основі екстракту плодів граната.

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 ($O_2^{\cdot-}$), гідроксильний радикал ($OH^{\cdot}$) та монооксид азоту ($NO^{\cdot}$) [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].

Одними з найактивніших природних антиоксидантів є антоціани. Антоціани належать до родини флавоноїдів, дані сполуки є природними водорозчинними пігментами, що відповідають за інтенсивні червоні та сині кольори різних рослин. Структурно всі антоціани мають ідентичний флавоноїдний скелет C6-C3-C6, який також називають 2-феніл-бензопірілієвим катіоном, даний скелет складається з двох ароматичних кілець (А та В), з'єднаних С-кілцем з двома подвійними зв'язками, який має позитивний заряд. [5]

Хімічно антоціани мають глікозидну структуру, пов'язану з агліконом, антоціанідіном. Глікозиди, що поєднують одну або декілька цукрових груп в агліконах, можуть забезпечити стабільність та водорозчинність молекул, тому антоціанідини рідко зустрічаються в природі у формі агліконів. Найпоширенішими цукровими фрагментами, які переважно зв'язані з молекулою в положенні C3 С-кілця або в положенні C5 або C7 А-кілця, є глюкоза; проте також можуть зустрічатися галактоза, арабіноза, рамноза та ксилоза. [6]

Головним джерелом антоціанів є плоди рослин, такі як полуниця, ожина, малина, гранат. Загалом антиоксидантна активність антоціанів обумовлена двома механізмами: переносом атома водню і переносом одного електрона. Антиоксидантна активність антоціанів залежить, перш за все, від їх агліконів. У реакціях з окислювачами антоціанідини перетворюються на ароксильні радикали, які порівняно стабільніші завдяки резонансу, ніж вільний радикал, який вони відновили. Кінцевий результат антиоксидантної дії антоціанів включає припинення окислювальної реакції [7].

Гранат (*Punica granatum* L.) - це плодоносне листяне дерево родини Lythraceae, вирощування якого здійснюється в регіонах з теплим кліматом, таких як Південний Кавказ, Закавказзя, Південна та Центральна Азія, а також у Середземномор'ї [8].

Хімічний склад шкірки представлений елаготанінами, катехінами, флавоноїдами, тоді як плоди містять переважно антоціани та органічні кислоти. Відповідно до останніх досліджень було встановлено, що гранат містить у своєму складі наступні види антоціанів: ціанідин-3-О-глюкозид (38,98 % от суми всіх антоціанів), пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид (19,49 % от суми всіх антоціанів), дельфінідин-3,5-О-диглюкозид (17,80 % от суми всіх антоціанів), ціанідин-3,5-О-диглюкозид (11,86 % от суми всіх антоціанів), пеларгонідин-3-О-глікозид (7,20 % от суми всіх антоціанів) і дельфінідин-3-О-глюкозид (4,66 % от суми всіх антоціанів). [9]

Відомий спосіб отримання поліфенольного комплексу "Флавітин" з протизапальною, анальгетичною, противиразковою та антиоксидантною активністю з листя винограду сорту Дабуш [10], що включає екстракцію сировини 50 % спиртом етиловим, при співвідношенні сировина екстрагент 1:10 з подальшим упарюванням, фільтрацією, ресорбцією фенольних сполук з осаду водою, упарюванням і сушінням.

До недоліків відомого способу можна віднести однократну екстракцію, яка не дозволяє досягнути максимального витягу із сировини поліфенольних сполук.

Існує спосіб отримання комплексу біологічно активних речовин у формі сухого екстракту з противиразковою, протизапальною та мембраностабілізуючою дією з листя ліщини звичайної або грабу звичайного [11] шляхом триразовою екстракцією водою при температурі 50-60 °С при співвідношенні сировини до екстрагенту (1:10) - (1:15) протягом 4 - 5 годин.

До недоліків відомого способу можна віднести тривалість процесу та недостатню антиоксидантну дію засобу.

Відомий спосіб отримання засобу [12], що володіє антиоксидантною дією, в якому подрібнене листя зеленого чаю, екстрагують двократно хлороформом, потім 60 % спиртом

етиловим у співвідношенні сировина екстрагент 1:10-1:20, очищають і упарюють до співвідношення кількості екстракту до сировини 1:2.

Недоліком даного способу за прототипом можна вважати використання хлороформу, що ускладнює, здорожує процес отримання екстракту.

5 Задачею корисної моделі є розробка способу одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з антиоксидантною дією на основі екстракту плодів граната.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з антиоксидантною дією на основі екстракту плодів граната, що включає екстракцію рослинної сировини, згідно з корисною моделлю, відважують плоди граната, пресують сировину, додають 96 % етанол у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують розраховану кількість L-аргініну, L-цитруліну, міо-інозитулу, бетаїну, до екстракту плодів граната додають поступово, постійно помішуючи, L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн і воду очищену до одержання однорідної суміші, розчин для розчину для внутрішнього застосування включає наступне співвідношення компонентів, мас. %: бензоат натрію - 0,1-0,2, бетаїн - 0,5-5,0, лимона кислота - 0,5-5,0, L-цитрулін - 0,5-5,0, L-аргінін - 1,0-5,0, міо-інозитол - 1,0-5,0, екстракт плодів граната - 20,0-70,0, вода очищена - до 100,0.

Засіб у формі розчину для внутрішнього застосування з антиоксидантною дією одержують наступним чином: відважують плоди граната, пресують сировину, додають 96 % етанол у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують розраховану кількість L-аргініну, L-цитруліну і міо-інозитулу, до екстракту плодів граната додають поступово постійно помішуючи L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн і воду очищену до одержання однорідної суміші. Одержаний розчин для внутрішнього застосування фасують у саше. Одержаний засіб має умовну назву "Аргіклін"

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Відважують 1000 кг плодів граната, пресують сировину, додають 1500 л 96 % етанолу, у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують 10,0 г L-аргініну, 5,0 г L-цитруліну і 10,0 г міо-інозитулу, 5,0 г бетаїну, 5,0 г лимонної кислоти, 0,2 г бензоату натрію до екстракту плодів граната додають поступово, постійно помішуючи, бензоат натрію, L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн, лимонну кислоту і воду очищену до одержання однорідної суміші. Одержаний розчин для внутрішнього застосування фасують у саше.

Приклад 2

35 Для теоретичної оцінки антиоксидантної активності об'єкта дослідження, нами було проведено молекулярний докінг основних антоціанів соку плодів граната: ціанідин-3-О-глюкозид (38,98 % от суми всіх антоціанів), пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид (19,49 % от суми всіх антоціанів), дельфінідин-3,5-О-диглюкозид, а також L-аргініну, L-цитруліну і міо-інозитулу. Для проведення цього дослідження було використано комп'ютерну програму Autodock 4.2 MGL Tools [13]. Для дослідження антиоксидантної активності були вибрані ряд ферментів - нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-оксиредуктазу (НАДФН-оксиредуктазу) (PDB ID: 5o0x), фермент мієлопероксидазу (PDB ID: 3f9p), та фермент ксантин-оксиредуктаза (PDB ID: 1fiq) дані структури ферментів були взяті з банку даних білка (БДБ) [14]. За допомогою Computed Atlas for Surface Topography of Proteins [15] були визначені амінокислоти в активному центрі ферменту відповідних за його інгібування. Для дослідження було взято ціанідин-3-О-глюкозид (CID_197081), пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид (CID_167642), дельфінідин-3,5-О-диглюкозид (CID_155902950), L-аргінін (CID_6322), L-цитрулін (CID_9750), 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 [16]. 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 ліганду 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.

60 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 [17]: $IC_{50} < 0,001$ мМ (високоселективні); $0,05 > IC_{50} > 0,001$ (середнеселективні); $IC_{50} > 0,05$ мМ (низькоселективні).

Результати представлені у таблиці 1.

5

Таблиця 1

Схематична класифікація стандартних протизапальних препаратів разом з компонентами засобу "Аргіклін" 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.	Мелоксікам		✓	□	#	2
7.	Епігалокатехін-3-О-галат		#	□	#	2
Компоненти засобу "Аргіклін"						
1.	Антоціани плодів екстракту граната	Ціанідин-3-О-глюкозид	#	#	#	3
2.		Пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид	✓	✓	#	3
3.		Дельфінідин-3,5-О-диглюкозид	#	□	#	2
4.	L-аргінін		□	□	□	0
5.	L-цитрулін		□	□	□	0
6.	Міо-інозитол		□	□	□	0
7.	Бетаїн		□	□	□	0

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

Приклад 3.

Антиоксиданту активність "Аргікліну" у саше була вивчена на 40 білих безпородних щурах-самцях масою 180-220 г, на яких була створена модель гострого запалення, індукованого субплантарною ін'єкцією 0,1 мл 1 % каррагінану (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 [18]. Активність каталази в сироватці крові розраховували за формулою:

$$E[\text{мкмоль}/(\text{хв} \cdot \text{л})] = \frac{(E_{\text{хол}} - E_{\text{досл}}) \cdot 1(\text{розведення}) \cdot 100}{T(\text{хв}) \cdot 0,02 \cdot 10^{-3} (\text{об'єм в несутій пробі}) \cdot 22,2 \cdot 10^3 \text{ ммоль}^{-1} \text{ см}^{-1}}$$

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

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

$0,02 \cdot 10^{-3}$ - об'єм проби (або інша), л;

T - час реакції (хв);

K - коефіцієнт мілімолярної екстинції перекису водню, $22,2 \cdot 10^3 \text{ ммоль}^{-1} \text{ см}^{-1}$.

1 - розведення (якщо є).

Методика визначення ТБК-реактивів: аліквоту сироватки крові 0,25 мл вносили до пробірки для центрифугування, потім додавали 1,8 мл дистильованої води, 0,1 мл 0,5 М НСІ 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 90° С протягом 15 хв і охолоджували пробірки зі зразками під проточною 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 [19]. Вміст ТБК-реактивів у сироватці крові розраховували за формулою:

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

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

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

Усі тварини були розділені на 8 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, сьома і восьма 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 - 8 мг/кг (у перерахунку на силімарин, вираженого як силібінін) препарату "Карсил" (АТ "Софарма"), сьома група - "Аргіклін" у дозі 2 мл/кг (7,5 мг/кг у перерахунку на суму фенольних сполук), восьма група - "Аргіклін" у дозі 4 мл/кг (15,0 мг/кг у перерахунку на суму фенольних сполук).

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 [20], 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 [21].

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

Результати представлені у таблиці 2.

Таблица 2

Антиоксидантна активність засобу "Аргіклін" на моделі каррагенінового набряку n=6, ($M \pm m$)

Умови досліджу	Доза, 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
"Карсил"	8,0	23,40±1,00*	0,160**/** ±0,008
"Аргіклін"	7,5 ⁸	50,10**/**/ λ ±3,00	0,145**/**/λ/λ/λ ±0,014

Таблиця 2

Антиоксидантна активність засобу "Аргіклін" на моделі каррагенінового набряку n=6, (M±m)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Каталаза, мкмоль/хв*л	ТБК-активні продукти, мкмоль/л
"Аргіклін"	15,0 ⁸	84,56* ^{**} / _# / ^{***} / λ/\$/& ±3,40	0,100* ^{**} / _# / ^{***} /λ/\$ ±0,016

Примітки:

- 1* p < 0,05 - рівень статистичної значущості щодо групи інтакт;
2. ** p < 0,05 - рівень статистичної значущості щодо групи КП;
3. # p < 0,05 - значення достовірні відносно препарату порівняння диклофенак натрію;
4. & p < 0,05 - значення достовірні відносно препарату порівняння епігалокатехін-3-О-галат;
- 5 *** p < 0,05 - значення достовірні відносно препарату порівняння "Квертин"
- 5 λ p < 0,05 - значення достовірні відносно препарату порівняння "Карсил"
- 6 \$ p < 0,05 - значення достовірні відносно "Аргікліну" в дозі 7,5 мг/кг;
7. n - кількість тварин у кожній групі
8. Доза еквівалентна сумі фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту.

Приклад 4.

In vitro антиоксиданту активність "Аргікліну" досліджували потенціометричною методикою і FRAP-методикою.

- 5 В електрохімічну комірку вносили 50,0 мл медіаторної системи, яка складалася з K₄[Fe(CN)₆] і K₃[Fe(CN)₆] з концентрацією 0,002/0,00002 М, відповідно; 1,0 мл досліджуваного лікарського засобу додавали до електрохімічній комірки [22].

- 10 Антиоксиданту активність розраховували на підставі отриманої різниці потенціалів по формулам (1-2) і виражали в молях еквівалентів антиоксидантів на масу сухого залишку (ммоль-екв./м_{сух.зали.}). Для порівняння антиоксидантної дії були взяті оригінальні препарати: "Квертин" (Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод"), "Карсил" (Акціонерне товариство Софарма), "Диклофенак натрію" (Приватне акціонерне товариство "Фармацевтична фірма "Дарниця"), епігалокатехін-3-О-галат.
- 15 Досліджуваний засіб "Аргіклін", та препарати порівняння були взяті для аналізу у одній еквімолярній дозі - 0,1 моль/л, у випадку об'єктів які містять екстракти рослин, нами було розрахована концентрація що еквівалентна сумі фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту)

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

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

$$20 \quad \alpha = \left(\frac{C_{ox}}{C_{red}} \right) \cdot 10^{\frac{(\Delta E - E_{ethanol})nF}{2,3RT}},$$

де: C_{ox}- концентрація K₃[Fe(CN)₆] в електрохімічній комірці, моль/л;

C_{red}- концентрація K₄[Fe(CN)₆] в електрохімічній комірці, моль/л;

K_{dil} - коефіцієнт розведення;

E_{ethanol} - 0.0546 · C% - 0,0091;

- 25 C% - концентрація етанолу;

m₁ - маса сухого залишку екстракту;

m₂ - маса сухого залишку в 1 мл екстракту;

n- кількість електронів в електродній реакції (n=1);

F- постійна Фарадея (F=96485,333 Кл/моль);

- 30 R- універсальна газова стала (R=8,314 Дж/моль × К);

T - температура розчину, °К.

Антиоксиданту активність визначали спектрофотометричним методом FRAP методикою, для аналізу використовували свіжоприготовлений розчин FRAP, для цього змішували 10,0 мл ацетатного буфера (pH=3,6), 1,0 мл 10 % розчину заліза (III) хлорид, 1,0 мл розчину 0,01 М 2,4,6-три(2-піридил)-S-триазину (TPTZ) в 0,04 М хлористоводневій кислоті, отриманий розчин FRAP витримували протягом 10 хв при температурі 37° С. До 1,0 мл розчину А додавали 3,0 мл дистильованої води і 1,0 мл розчину FRAP. Суміш витримували протягом 4 хв при температурі 37° С. Вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 593 нм. Компенсаційну рідину готували

наступним чином: 1,0 мл розчину А доведений до позначки водою дистильованою у мірної колби ємністю 5,0 мл до мітки. Паралельно вимірювали оптичну густину стандартного розчину епігалокатехину-3-О-галату (ЕГКГ) [23].

Для порівняння антиоксидантної дії були взяті оригінальні препарати: "Квертин" (Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод"), "Карсил", диклофенак натрію, епігалокатехин-3-О-галат. Досліджуваний засіб "Аргіклін", та препарати порівняння були взяті для аналізу у одній еквімолярній дозі - 0,1 моль/л, у випадку об'єктів які містять екстракти рослин, нами було розрахована концентрація що еквівалентна сумі фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту)

Антиоксиданту активність у нмоль/мл-екв. ЕГКГ, обчислювали за наступною формулою:

$$AOA = \frac{A \times C \times K_{роз}}{A_{ст}},$$

де:

AOA - антиоксидантна активність, нмоль/мл-екв. ЕГКГ;

A - оптична густина досліджуваного розчину;

C - концентрація стандартного розчину епігалокатехину-3-О-галату, мкг/мл;

K_{роз} - коефіцієнт розведення;

A_{ст} - оптична густина стандартного розчину епігалокатехину-3-О-галату.

При дослідженні антиоксидантної активності in vitro результати аналізували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу з критерієм Тьюкі, де різниці вважали значущими при p < 0,05.

Результаті представлені у таблиці 3, 4.

Таблиця 3

Антиоксидантна активність засобу "Аргіклін" визначено потенціометричною методикою in vitro

Умови досліджу	Доза	ммоль-екв./м _{сух. зал.}
Диклофенак натрію	0,1 моль/л	25,10±0,20
Епігалокатехин-3-О-галат		30,40±0,20
"Квертин"		5,40±0,05
"Карсил"		15,40±0,12
"Аргіклін"		270,70±1,03*

Примітки: Значення представлені як середнє ± стандартне відхилення. Був застосований однофакторний дисперсійний аналіз з post-hoc тестом Тьюкі. * означає p<0,05

Таблиця 4

Антиоксидантна активність засобу "Аргіклін" визначено FRAP- методикою in vitro

Умови досліджу	Доза	нмоль/мл-екв. ЕГКГ
Диклофенак натрію	0,1 моль/л	30,00±0,30
"Квертин"		5,00±0,05
"Карсил"		10,00±0,10
"Аргіклін"		33,00±0,30*

Примітки: Значення представлені як середнє ± стандартне відхилення. Був застосований однофакторний дисперсійний аналіз з post-hoc тестом Тьюкі. * означає p<0,05

Наступним етапом нашого дослідження стало підсумовування отриманих даних, згаданих раніше. 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 третьої 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 4, можна зробити висновок, що жодна сполука не здатна блокувати всі прооксидантні ферменти високоселективно, тільки комбінація сполук здатна зупинити розвиток окисного процесу. Пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид здатна блокувати високоселективно 2 з 3 прооксидантних ферментів. В свою чергу, ціанідин-3-О-глюкозид спроможний середньо селективно інгібувати усі прооксидантні механізми. У випадку

дельфінідину-3,5-О-диглюкозиду було визначено, що він є середньо селективним інгібіторами до ферменту НАДФН-оксиредуктази і ксантин оксиредуктази. L-аргінін, міо-інозитол і цитрулін мали низьку селективність до всіх прооксидантних ферментів. Таким чином, завдяки комплексному складу засобу "Аргіклін" може інактивувати усі ключові мішені прооксидантних ферментів. (Таблиця 1)

При порівнянні 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 спроможний "закрити" усі механізми окисного стресу. Епігалокатехін-3-О-галат може інгібувати лише два ферменту з трьох, а саме - НАДФН-оксиредуктазу і ксантин-оксиредуктазу. Але найгірший результат селективності показав "золотий стандарт" - диклофенак натрію, який оказався низько селективним інгібітором до всіх ферментів. (Таблиця 1)

Антиоксиданту активність *in vivo* було досліджено шляхом виміру рівня каталази і ТБК-активних продуктів на моделі каррагінанового набряку.

У експериментальних групах "Аргікліну" у дозах 15,0 і 7,5 мг/кг спостерігалось підвищення активності каталази порівняно з групою патології. Рівень каталази у групі "Аргікліну" у дозі 7,5 мг/кг був достовірно ($p < 0.05$) нижче порівняно з прийомом "Аргікліну" у дозі 15,0 мг/кг. Застосування засобу "Аргікліну" у дозі 15,0 мг/кг показав значно вищий рівень каталази, що було статистично значущим ($p < 0,05$) порівняно ніж з групами препаратів порівняння диклофенаком натрію, "Квертином", епігалокатехіном-3-О-галатом і "Карсилом". При порівнянні групи "Аргікліну" у дозі 7,5 мг/кг з групами "Карсил" і "Квертин" спостерігалось значуща різниця, де у групі "Аргіклін" рівень каталази був в рази вище (Таблиця 2)

При дослідженні рівня ТБК-активних продуктів було встановлено, що у досліджуваних групах "Аргікліну" у дозах 15,0 і 7,5 мг/кг спостерігалось зниження значень рівня ТБК-активних продуктів порівняно з групами препаратів порівняння "Квертину", диклофенак натрію, епігалокатехіном-3-О-галату і "Карсилу". Також, у таблиця 2 було показано, що рівень ТБК-активних продуктів у сироватці крові були нижче на 30 % у групі "Аргікліну" у дозі 15,0 мг/кг, ніж у дозі 7,5 мг/кг. При порівнянні з групою патології і інтакту спостерігалась значуща різниця ($p < 0,05$) порівняно з групами "Аргікліну" у дозі 7,5 і 15,0 мг/кг. (Таблиця 2)

Наступним етапом нашого дослідження стало оцінка антиоксидантної дії засобу "Аргікліну" потенціометричною методикою порівняно з препаратами "Квертин", "Карсил", "Диклофенак натрію" і "золотим стандартом" епігалокатехіном-3-О-галатом у еквімолярній дозі - 0,1 моль/л. Для цього розраховану наважку лікарської форми досліджуваних препаратів ("Квертин" і "Карсил") ми розчинили у воді дистильованій при температурі 90° С в однакових об'ємах, потім відфільтрували приготівлені розчини та довели до мітки тим же розчинником. За результатами дослідження показаними у таблиці 6 було встановлено, що "Аргіклін" має на 91, 89, 98, і 94 % вище рівень антиоксидантної дії, ніж препарати порівняння "Диклофенак натрію", епігалокатехін-3-О-галат, "Квертин" і "Карсил", відповідно. (Таблиця 3)

Далі ми оцінили антиоксидантну дію засобу "Аргіклін" FRAP методикою порівняно з препаратами "Квертин", "Карсил", "Диклофенак натрію" і "золотим стандартом" епігалокатехіном-3-О-галату у еквімолярній дозі - 0,1 моль/л. Для цього розраховану наважку лікарської форми досліджуваних препаратів ("Квертин" і "Карсил") ми розчинили у воді дистильованій при температурі 90 °С в однакових об'ємах, потім відфільтрували приготівлені розчини та довели до мітки тим же розчинником. За результатами дослідження показаними у таблиці 7 було встановлено, що "Аргіклін" мав вище рівень антиоксидантної дії, ніж препарати порівняння "Диклофенак натрію", епігалокатехін-3-О-галат, "Квертин" і "Карсил", відповідно. (Таблиця 4)

Було проведено теоретичне і експериментальне дослідження антиоксидантної активності засобу під умовною назвою "Аргікліну" у формі саше. Відповідно до теоретичних результатів, показано, що завдяки комплексного складу дієтичної добавки "Аргіклін" може інгібувати усі важливі прооксидантні ферменти, при цьому "золотий стандарт" диклофенак натрію не є високоселективним інгібітором до усіх ключових прооксидантних ферментів. На моделях *in vivo* і *in vitro* було встановлено, що дієтична добавка "Аргіклін" активно інгібує утворення вільних радикалів при перекісному окисненні ліпідів і вільних форм кисню. Крім цього, у ході дослідження було знайдено співставлення теоретичних і практичних результатів антиоксидантної активності дієтичної добавки "Аргіклін".

Список використаних джерел:

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. Zhao X., Yuan Z. Anthocyanins from Pomegranate (*Punica granatum* L.) and Their Role in Antioxidant Capacities in Vitro. *Chemistry & Biodiversity*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100399> (date of access: 20.12.2025).
6. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Antioxidant Activity of Anthocyanins and Anthocyanidins: A Critical Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, no. 22. P. 12001. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252212001> (date of access: 20.12.2025).
7. Nutraceutical Potential of Anthocyanins: A Comprehensive Treatise / A. M. Noman et al. *Food Science & Nutrition*. 2025. Vol. 13, no. 5. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.70164> (date of access: 20.12.2025).
8. Joshi M., Schmilovitch Z., Ginzberg I. Pomegranate Fruit Growth and Skin Characteristics in Hot and Dry Climate. *Frontiers in Plant Science*. 2021. Vol. 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.725479> (date of access: 20.12.2025).
9. Analysis of composition and antimicrobial activity of pomegranate (*punica granatum*) fruit extract against gram-negative multi-drug resistant bacteria from clinical isolates / O. Maslov et al. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*. 2025. P. e11389. DOI: <https://doi.org/10.55251/jmbfs.11389> (date of access: 20.12.2025).
10. Спосіб одержання поліфенольного комплексу "Флавітин" з протизапальною, анальгетичною, противиразковою та антиоксидантною активністю: пат. 59681 А Україна: А61К 36/87, А61К 127/00, С11В 1/10, А61Р 29/00, А61Р 39/06. № 2002119121; заявл. 15.11.2002; опубл. 15.09.2003, Бюл. № 9. 8 с.
11. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з антиоксидантною та протизапальною дією: пат. 86502 Україна: А61К 36/899, А61К 127/00, А61Р 7/10, А61Р 11/02, А61Р 17/08, А61Р 39/06. № а200708446; заявл. 23.07.2007; опубл. 27.04.2009, Бюл. № 8. 8 с.
12. Спосіб одержання засобу з антиоксидантною дією з листя зеленого чаю: пат. 150496 Україна: А61К 127/00, А61Р 39/06, А61К 36/82. № u202105657; заявл. 07.10.2021; опубл. 24.02.2022, Бюл. № 8. 3 с.
13. 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).
14. 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. 53, № D1 P.D564—D574. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1091> (date of access: 06.09.2025).
15. Tian W, Chen C, Lei X, Zhao J. CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. *Nucleic Acids Research*. 2025. Vol. 53, № W1. P. W363-W367. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky473>
16. PubChem 2025 update/ S. Kim et al. *Nucleic Acids Research*. 2025. Vol. 53, № D1. P. D1516-D1525. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1059>
17. 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).
18. 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](https://doi.org/10.1016/0009-8981(91)90067-m) (date of access: 13.09.2025).
19. 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).

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

21. 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.

5 22. 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).

10 23. Griffin S. P., Bhagooli R. Measuring antioxidant potential in corals using the FRAP assay. Journal of Experimental Marine Biology and Ecology. 2004. Vol. 302, no. 2. P. 201-211. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jembe.2003.10.008> (date of access: 20.12.2025).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Спосіб одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з антиоксидантною дією на основі екстракту плодів граната, що включає екстракцію рослинної сировини, який **відрізняється** тим, що відважують плоди граната, пресують сировину, додають 96 % етанол у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують розраховану кількість L-аргініну, L-цитруліну, міо-інозиту, бетаїну, до екстракту плодів граната додають поступово, постійно помішуючи, L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн і воду очищену до одержання однорідної суміші, розчин для розчину для внутрішнього застосування включає наступне співвідношення компонентів, мас. %: бензоат натрію - 0,1-0,2, бетаїн - 0,5-5,0, лимона кислота - 0,5-5,0, L-цитрулін - 0,5-5,0, L-аргінін - 1,0-5,0, міо-інозитол - 1,0-5,0, екстракт плодів граната - 20,0-70,0, вода очищена - до 100,0.

25