

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ  
Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

## **КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему:

Розроблення технології фармацевтичної композиції пролонгованої дії для лікування нейродегенеративних захворювань

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконала: студентка групи МгХФ-23

Древуш В. П.

(прізвище та ініціали)

Науковий керівник

канд. хім. наук, доц. Кузьміна Г.І.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент

канд. фарм. наук, доц. Роїк О.М.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ 2024

## КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологійКафедра Промислової фармаціїРівень вищої освіти другий (магістерський)Спеціальність 226 Фармація, промислова фармаціяОсвітня програма Промислова фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Завідувач кафедри ПФ  
д.фарм.н, проф. Владислав СТРАШНИЙ

“ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2024 року

## ЗАВДАННЯ

### НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Древуш Валентині Петрівні

1. Тема кваліфікаційної роботи «Розроблення технології фармацевтичної композиції пролонгованої дії для лікування нейродегенеративних захворювань»

Науковий керівник роботи Кузьміна Галина Іванівна канд. хім. наук, доц. затверджені наказом вищого навчального закладу від “03\_” вересня 2024 р. № 188-уч

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: наукові та науково-практичні джерела, навчально-методична література, патенти, каталоги технологічного обладнання, міжнародні і вітчизняні нормативно-правові акти та стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів.

3. Зміст кваліфікаційної роботи (перелік питань, які потрібно опрацювати): літературний огляд, експериментальні дослідження впливу рутину та флороглюцинолу на швидкість окиснення дофаміну, обґрунтування лікарської форми та складу фармацевтичної композиції з пролонгованими властивостями, ексізний проєкт виробництва фармацевтичної композиції з у формі капсул на основі комбінації леводопи та рутину.

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024 року

## 5.Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, прізвище та посада Консультанта	Підпис, дата	
		Завдання Видав	завдання прийняв
Розділ 1	Кузьміна Г. І. к.х.н, доцент		
Розділ 2	Кузьміна Г. І. к.х.н, доцент		
Розділ 3	Кузьміна Г.І. к.х.н, доцент		
Висновок	Кузьміна Г. І. к.х.н, доцент		

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Орієнтовний термін виконання	Примітка про виконання
1	Вступ	16.09.2024 – 23.09.2024	
2	Розділ 1. Перспективи використання сполук поліфенольної природи для лікування нейродегенеративних захворювань.	24.09.2024- 07.10.2024	
3	Розділ 2. Експериментальні дослідження антиоксидантних властивостей рутину та флороглюцинолу у хімічній системі окиснення дофаміну	08.10.2024 – 15.10.2024	
4	Розділ 3. Ескізний проект виробництва фармацевтичної композиції для лікування нейродегенеративних захворювань	16.10.24- 30.10.24	
5	Висновки	31.10.24-04.11.2024	
6	Оформлення (чистовий варіант) Подача кваліфікаційної роботи науковому керівнику для відгуку	05.11.2024 – 19.11.2024	
7	Подача кваліфікаційної роботи для рецензування (за 14 днів до захисту)	20.11.24- 21.11.24	
8	Подача кваліфікаційної роботи (проєкту) для рецензування (за 12 днів дозахисту)	21.11.2024- 22.11.2024	
9	Перевірка кваліфікаційної роботи на наявність ознак плагіату та текстових співпадань (за 10 днів до захисту)	22.11.2024 - 25.11.2024	
10	Подання кваліфікаційної роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	25.11.2024 - 27.11.2024	

З завданням ознайомена:

Студентка

\_\_\_\_\_ Валентина ДРЕВУШ

Науковий керівник роботи

\_\_\_\_\_ Галина КУЗЬМІНА

## АНОТАЦІЯ

### **Древуш Валентина Петрівна. Розроблення технології фармацевтичної композиції пролонгованої дії для лікування нейродегенеративних захворювань. – Рукопис**

Кваліфікаційна робота ступеню «Магістр» за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024.

Кваліфікаційна робота присвячена розробленню технології фармацевтичної композиції пролонгованої дії для лікування нейродегенеративних захворювань. Робота виконувалась на базі Київського національного університету технологій та дизайну на кафедрі промислової фармації в навчально-науковій лабораторії молекулярної фармакології, хемогеноміки та біогеронтології.

Експериментально доведено, що флавоноїд рутин та поліфенол флороглюцинол інгібують процес окиснення дофаміну у модельній хімічній системі. Однак кращі результати в реакції окиснення дофаміну має рутин, що дозволяє вважати його перспективним активним фармацевтичним інгредієнтом для розробки фармацевтичної композиції з метою використання у фармакотерапії хвороби Паркінсона. Зокрема, рутин можна використовувати як діючу речовину у складі комбінованого засобу із леводопою, яка вважається одним з найбільш ефективних засобів фармакотерапії хвороби Паркінсона. Леводопа метаболізується в дофамін у головному мозку, проте через легкість окиснення наступного окиснення дофаміну, порушується фармакологічна дія.

Згідно з вимогами належної виробничої практики, був розроблений ескізний проєкт виробництва фармацевтичної композиції на основі комбінації леводопи та рутину у формі капсул.

Робота викладена на 103 сторінках, містить 13 таблиць та 18 рисунків.

*Ключові слова: хвороба Паркінсона, рутин, флороглюцинол, дофамін, леводопа, оксидативний стрес.*

## ABSTRACT

**Drevush Valentyna. Development of technology of prolonged release pharmaceutical composition for the treatment of neurodegenerative diseases. - Manuscript.**

Qualification work for the Master's degree in speciality 226 Pharmacy, industrial pharmacy – Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2024.

The qualification work is devoted to the development of a technology for a sustained-release pharmaceutical composition for the treatment of neurodegenerative diseases. The work was carried out at the Kyiv National University of Technologies and Design at the Department of Industrial Pharmacy in the Educational and Research Laboratory of Molecular Pharmacology, Chemogenomics and Biogerontology.

It has been experimentally proven that the flavonoid rutin and the polyphenol floroglucinol inhibit the process of dopamine oxidation in a model chemical system. However, rutin has the best results in the dopamine oxidation reaction, which makes it a promising active pharmaceutical ingredient for the development of a pharmaceutical composition for use in the pharmacotherapy of Parkinson's disease. In particular, rutin can be used as an active ingredient in a combination product with levodopa, which is considered to be one of the most effective pharmacotherapy agents for Parkinson's disease. Levodopa is metabolised into dopamine in the brain, but due to the ease of oxidation of dopamine, the pharmacological effect is impaired.

In accordance with the requirements of good manufacturing practice, a preliminary design was developed for the production of a pharmaceutical composition based on a combination of levodopa and routine in capsule form.

The paper is 103 pages long, contains 13 tables and 18 figures.

*Key words: Parkinson's disease, rutin, phloroglucinol, dopamine, levodopa, oxidative stress.*

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

GMP	Належна виробнича практика
АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
АФК	Активні форми кисню
БАС	Бічний аміотрофічний склероз
БСК	Біофармацевтична система класифікації
ВКЯ	Відділ контролю якості
ГЕБ	Гематоенцефалічний бар'єр
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ДМСО	Диметилсульфоксид
ЕДТК	Етилендіамінтетраоцтова кислота
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛФ	Лікарська форма
МДА	Малоновий диальдегід
НТД	Нормативно-технічна документація
ПВХ	Полівінілхлорид
СОД	Супероксиддисмутаза
ХА	Хвороба Альцгеймера
ХП	Хвороба Паркінсона
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	9
1 ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ СПЛУК ПОЛІФЕНОЛЬНОЇ ПРИРОДИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ .....	12
1.1 Нейродегенеративні захворювання: визначення, класифікація, механізми патогенезу .....	12
1.2 Роль оксидативного стресу у патогенезі хвороби Паркінсона.....	14
1.3 Сучасні стратегії фармакотерапії хвороби Паркінсона .....	20
1.4 Використання сплук поліфенольної природи для зменшення рівня оксидативного стресу при хворобі Паркінсона .....	22
1.5 Фізико-хімічні та фармакологічні властивості флороглюцинолу .....	28
1.6 Фізико-хімічні та фармакологічні властивості біофлавоноїда рутину ..	31
Висновки до розділу 1 .....	36
2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РУТИНУ ТА ФЛОРОГЛЮЦИНОЛУ У ХІМІЧНІЙ СИСТЕМІ ОКИСНЕННЯ ДОФАМІНУ .....	37
2.1. Матеріали та методи .....	37
2.1.1. Реактиви та обладнання.....	37
2.1.2 Методика дослідження швидкості окиснення дофаміну.....	38
2.1.3 Статистична обробка даних. ....	39
2.2 Результати досліджень антиоксидантних властивостей рутину та флороглюцинолу по відношенню до окиснення дофаміну .....	39
Висновки до розділу 2 .....	43
3 ЕСКІЗНИЙ ПРОЄКТ ВИРОБНИЦТВА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ .....	44

3.1 Вибір оптимальної лікарської форми для отримання фармацевтичної композиції .....	44
3.2 Розробка якісного та кількісного складу фармацевтичної композиції ..	47
3.3 Технологічна схема виробництва фармацевтичної композиції у формі капсул .....	52
3.4 Опис технологічного процесу.....	54
3.5 Підбір обладнання для процесу промислового виробництва фармацевтичної композиції у формі капсул .....	58
3.6 Оцінка ризиків для якості фармацевтичної композиції у формі капсул під час процесу промислового виробництва .....	70
Висновки до розділу 3 .....	74
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	75
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	76

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та бічний аміотрофічний склероз, є одними з найбільш поширених і серйозних медичних проблем сучасності. Вони характеризуються прогресивною втратою нейронів у центральній нервовій системі, що призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів, втрати працездатності та створює суттєве навантаження на систему охорони здоров'я. Зі старінням населення у світі проблема нейродегенеративних захворювань стає дедалі актуальнішою, адже ризик їхнього розвитку значно зростає з віком.

Хвороба Паркінсона, як один із найбільш поширених нейродегенеративних розладів, супроводжується прогресивним погіршенням моторних функцій та іншими ускладненнями, що суттєво впливають на повсякденне життя. Повідомляється, що в основі патогенезу даного розладу значущу роль відіграє процес оксидативного стресу, під час якого під дією вільних радикалів відбувається пошкодження нейронів і розвиток патологічних змін у головному мозку. На сьогодні традиційні методи лікування здебільшого зосереджені на симптоматичному підході, який не зупиняє прогресування захворювання та має низку обмежень, включаючи побічні ефекти.

У зв'язку з цим актуальним є пошук нових терапевтичних підходів, спрямованих на лікування та профілактику нейродегенеративних захворювань. Природні антиоксиданти, такі як рутин та флороглюцинол мають значний потенціал у цьому напрямку. Як представники класу поліфенольних сполук, вони проявляють виражені антиоксидантні властивості, здатність нейтралізувати активні форми кисню, знижувати рівень прозапальних медіаторів і підтримувати цілісність клітинних мембран. Це робить їх використання перспективними засобами для профілактики та лікування хвороби Паркінсона.

Дослідження антиоксидантних властивостей рутину та флороглюцинолу їх впливу на окислювальні процеси у нервовій системі є

важливим кроком на шляху до розробки нових, ефективних і безпечних методів лікування нейродегенеративних захворювань. Використання представлених флавоноїдів як додатку до стандартної терапії може стати перспективною альтернативою, спрямованою на зменшення негативного впливу окислювального стресу та захист нейронів від пошкоджень.

**Мета дослідження.** Розробка складу та технології фармацевтичної композиції пролонгованої дії для лікування нейродегенеративних захворювань на основі результатів дослідження впливу рутину та флороглюцинолу на швидкість окиснення дофаміну.

**Завдання дослідження.**

1. Провести огляд літератури щодо нейродегенеративних захворювань, їх визначення, класифікації та механізмів патогенезу.
2. Дослідити сучасні підходи фармакотерапії хвороби Паркінсона.
3. Вивчити хімічну структуру, механізм дії та властивості сполук поліфенольної природи, зокрема рутину та флороглюцинолу.
4. Експериментально дослідити антиоксидантні властивості рутину та по відношенню до окиснення дофаміну та обрати найбільш ефективну речовину для розробки модельного лікарського засобу.
5. Розробити фармацевтичну композицію з пролонгованою дією, що може використовуватися для фармакотерапії хвороби Паркінсона.

**Об'єкт дослідження.** Кінетичні процеси інгібування окиснення дофаміну сполуками поліфенольної природи.

**Предмет дослідження.** Технології використання антиоксидантних властивостей сполук поліфенольної природи для створення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона.

**Методи дослідження.** Експериментальні дослідження антиоксидантних властивостей рутину та флороглюцинолу проводилося спектрофотометричним методом. Статистичні розрахунки виконувалися у програмному забезпеченні Microsoft Excel.

**Наукова новизна роботи.** Вперше досліджено антиоксидантні властивості рутину та флороглюцинолу у модельній хімічній системі окиснення дофаміну. Розроблено основи технології отримання фармацевтичної композиції у формі капсул із вмістом комбінації леводопи та рутину, яка може потенційно використовуватися для симптоматичної терапії хвороби Паркінсона.

**Практична значущість роботи.** Доведено, що рутин та флороглюцинол інгібують процес окиснення дофаміну. При цьому рутин характеризується більш вираженим антиоксидантним ефектом, що дає підстави рекомендувати цей флавоноїд у якості антиоксидантного активного фармацевтичного інгредієнту у складі фармацевтичної композиції разом із леводопою. Така фармацевтична композиція може використовуватися для симптоматичного лікування хвороби Паркінсона.

**Апробація роботи.** Результати магістерської роботи апробовано на Міжнародній конференції «*Modern chemistry of medicines*» (25 вересня 2024 р., м. Харків).

#### **Публікації.**

1. Удовицький, В., Древуш, В., Розумненко, М., Лижнюк, В., Лісовий, В., Кузьміна, Г., Бессарабов, В. (2024). Кінетичне дослідження інгібування рутином окиснення дофаміну. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції* (25 вересня 2024 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 126.

2. Древуш В.П., Лісовий В. М., Лижнюк В. В., Бегдай А.О., Кузьміна Г. І., Бессарабов В. І. Порівняльні дослідження впливу рутину та флороглюцинолу на швидкість окиснення дофаміну у хімічній системі *in vitro*. *Хімічні та біофармацевтичні технології* (подано до публікації).

**Структура та обсяг роботи.** Дипломна робота складається з вступу, трьох розділів, висновків, списку літератури з 105 найменуваннями, двох додатків. Робота викладена на 102 сторінках друкованого тексту, містить 13 таблиць та 18 рисунків.

# 1 ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ СПОЛУК ПОЛІФЕНОЛЬНОЇ ПРИРОДИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

## **1.1 Нейродегенеративні захворювання: визначення, класифікація, механізми патогенезу**

Нейродегенеративні захворювання – це група прогресуючих патологій центральної або периферичної нервової системи, які характеризуються поступовим ушкодженням або загибеллю нейронів. Основною особливістю є накопичення аномальних білків, що викликає порушення клітинного гомеостазу та функцій нервової тканини [1, 2].

Втрата нейронів і порушення зв'язків між ними призводять до поступового погіршення функцій нервової системи, що проявляється когнітивними, руховими або іншими неврологічними порушеннями [2, 3].

Нейродегенеративні захворювання можна розділити на кілька основних груп. Однією з найпоширеніших є хвороби, пов'язані з накопиченням патологічних білків, таких як бета-амілоїдний білок і тау-білок (наприклад, хвороба Альцгеймера) або альфа-синуклеїн (хвороба Паркінсона). Друга група включає захворювання, що викликаються порушеннями моторних нейронів, наприклад, бічний аміотрофічний склероз (далі – БАС). Також окремо виділяють спінальні та мозочкові дегенерації, що включають хворобу Гентінгтона і атаксію [3, 4].

Такі захворювання є патологіями, що підривають когнітивне здоров'я та фізичні здібності пацієнтів, що призводить до якості життя. Неврологічні розлади, включаючи нейродегенеративні захворювання, в даний час вражають 15% населення світу, і очікується, що вони подвояться протягом наступних двох десятиліть, оскільки населення світу продовжує старіти [3, 5].

Незважаючи на високу поширеність нейродегенеративних захворювань, ефективної фармакотерапії для їхнього лікування досі відомо досить мала кількість, а процес їх розробки стикається з численними перешкодами. Однією

з основних проблем є прихований характер цих захворювань, які можуть розвиватися повільно протягом багатьох років або навіть десятиліть до появи характерних симптомів когнітивних чи фізичних порушень. У таблиці 1.1 наведено класифікацію нейродегенеративних захворювань [4-7].

Таблиця 1.1 – Класифікація та характеристика нейродегенеративних захворювань [3-8]

<b>Група захворювань</b>	<b>Приклади захворювань</b>	<b>Основні характеристики</b>
<b>Захворювання, пов'язані з деменцією</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хвороба Альцгеймера</li> </ul>	Втрата нейронів у корі головного мозку, амілоїдні бляшки, нейрофібрилярні клубки, прогресуюча втрата пам'яті та когнітивних функцій [6].
<b>Моторні нейродегенеративні захворювання</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хвороба Паркінсона</li> <li>• Бічний аміотрофічний склероз (БАС)</li> </ul>	Паркінсон: загибель дофамінергічних нейронів, повільність рухів, тремор. БАС: прогресуюча втрата рухових нейронів, слабкість м'язів, порушення дихання [7].
<b>Спадкові захворювання</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хвороба Гентінгтона</li> <li>• Атаксії (наприклад, спіноцеребелярна атаксія)</li> </ul>	Втрата середніх колочих нейронів, порушення координації рухів, хорея, спричинені мутаціями у відповідних генах.
<b>Пріонні захворювання</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хвороба Крейтцфельдта–Якоба</li> </ul>	Аномальне згортання білків (пріонів), що призводить до швидко прогресуючої деменції, втрати функцій мозку.
<b>Аутоімунні нейродегенеративні захворювання</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розсіяний склероз</li> </ul>	Втрата мієлінової оболонки нейронів через аутоімунний процес, порушення передачі сигналів, когнітивні та моторні порушення.
<b>Захворювання з накопиченням токсичних білків</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тауопатії (хвороба Альцгеймера, фронтотемпоральна деменція)</li> <li>• Амілоїдопатії</li> <li>• Синуклеїнопатії (хвороба Паркінсона, деменція)</li> </ul>	Накопичення аномальних білкових агрегатів (тау, альфа-синуклеїн, амілоїд-бета), що викликає загибель нейронів та функціональні порушення мозку [8].

<b>Захворювання, пов'язані з генетичними повтореннями</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спіноцеребелярні атаксії</li> <li>• Хвороба Гентінгтона</li> </ul>	Накопичення поліглутамінових білків, що спричиняють токсичність, порушення функцій клітин.
<b>Лізосомні хвороби накопичення</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хвороба Баттена</li> </ul>	Порушення функції лізосом, прогресуюча втрата зору, когнітивні порушення, епілепсія [6].

Згідно таблиці 1.1 нейродегенеративні захворювання поділяються на кілька груп, залежно від основних характеристик та механізмів розвитку. Особливе місце серед цих захворювань займає хвороба Паркінсона, яка є другою за поширеністю нейродегенеративною патологією [9]. Вона характеризується загибеллю дофамінергічних нейронів у чорній субстанції мозку, що призводить до таких симптомів, як тремор, повільність рухів і порушення координації. Розуміння механізмів нейродегенерації при хворобі Паркінсона, зокрема ролі окислювального стресу та накопичення альфа-синуклеїну, є ключовим для розробки нових терапевтичних підходів [11, 12].

Існує багато маркерів, що вказують на розвиток нейродегенеративних захворювань, які класифікуються на генетичні, біохімічні та структурні. Генетичні маркери, зокрема мутації в певних генах, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку хвороб Альцгеймера та Паркінсона. До біохімічних маркерів належать підвищені концентрації амілоїд-бета та тау-білків у цереброспінальній рідині. Структурні маркери, наприклад, атрофія окремих ділянок мозку, визначаються за допомогою нейровізуалізаційних методів, таких як магнітно-резонансна томографія (МРТ) [13].

## **1.2 Роль оксидативного стресу у патогенезі хвороби Паркінсона**

Сьогодні хвороба Паркінсона належить до найпоширеніших нейродегенеративних патологій, які уражають близько 1% людей віком понад 60 років [12]. Для цього захворювання характерна прогресуюча втрата нейронів у чорній субстанції середнього мозку, що викликає дефіцит дофаміну

– основного нейромедіатора, відповідального за регуляцію рухової функції [14, 15].

Нейромедіатор дофамін (рис. 1.1) відіграє важливу роль у забезпеченні координації та плавності рухів, тому його дефіцит є основною причиною розвитку характерних симптомів хвороби Паркінсона. Процес втрати нейронів у чорній субстанції проявляє поступовий характер, і на момент появи перших моторних проявів може бути знищено до 70-80% дофамінергічних нейронів [16].

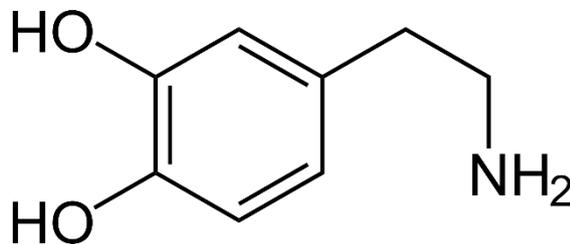


Рисунок 1.1.– Молекула дофаміну

Основними симптомами хвороби Паркінсона є тремор у стані спокою, брадикінезія (сповільнення рухів), ригідність (жорсткість м'язів) і постуральна нестабільність [17].

Тремор є найбільш відомим симптомом, що спостерігається при хворобі Паркінсона, характеризується ритмічними мимовільними коливаннями кінцівок, переважно рук. Брадикінезія проявляється у вигляді уповільнення моторної активності, що зумовлює труднощі з ініціацією та виконанням рухів, значно обмежуючи здатність пацієнта виконувати повсякденні дії [18].

Ригідність призводить до жорсткості м'язів, що обмежує діапазон рухів і спричиняє дискомфорт. Постуральна нестабільність викликає порушення рівноваги, що збільшує ризик падінь і травм, особливо у людей похилого віку. Ці симптоми значно обмежують рухові можливості пацієнтів і знижують їхню здатність до самостійного життя [17-18].

Крім моторних симптомів, хворі на Паркінсона часто страждають від немоторних проявів, таких як депресія, тривожність, когнітивні порушення, порушення сну і вегетативні дисфункції [19]. Немоторні симптоми можуть виникати на ранніх етапах захворювання, задовго до появи рухових порушень, що вказує на початок нейродегенеративного процесу ще до появи клінічних проявів. Наприклад, депресія та тривожність нерідко є одними з перших ознак хвороби, які часто залишаються недіагностованими протягом тривалого часу. Когнітивні розлади, такі як порушення пам'яті та концентрації уваги, можуть поступово прогресувати до розвитку деменції [20].

Статистичні дані демонструють зростаючу поширеність хвороби Паркінсона в глобальному масштабі. Прогнозується, що до 2040 року кількість пацієнтів з цим захворюванням може подвоїтися у зв'язку зі старінням населення [21]. Така тенденція створює серйозний виклик для систем охорони здоров'я, оскільки лікування та догляд за пацієнтами з хворобою Паркінсона вимагає багато ресурсів. Наразі існуючі фармакотерапевтичні підходи не дозволяють зупинити прогресування патології, а лише спрямовані на полегшення її симптоматики.

Патогенез цього захворювання має складний характер і охоплює низку молекулярних механізмів, включаючи окислювальний стрес, запальні процеси, мітохондріальну дисфункцію та апоптоз. Ці механізми взаємодіють, формуючи замкнене коло, яке сприяє прогресуванню нейродегенерації [22].

Окислювальний стрес виникає внаслідок дисбалансу між продукцією активних форм кисню (далі – АФК) та антиоксидантною здатністю клітини, що призводить до накопичення АФК та окислювальних пошкоджень макромолекул, таких як ліпіди, білки та ДНК [23].

У дофамінергічних нейронах чорної субстанції окислювальний стрес є особливо вираженим через високу активність метаболізму дофаміну, що може призводити до утворення токсичних метаболітів, таких як дофамін-хінон і перекис водню [24].

Окислення ліпідів мембран призводить до утворення малонового діальдегіду (MDA) та 4-гідроксиноненалу (4-HNE), які взаємодіють з білками, порушуючи їхню структуру та функціонування. Це створює передумови для агрегації білків і порушення клітинної гомеостазії [25].

Окислювальний стрес також впливає на мітохондріальну функцію, знижуючи ефективність електронно-транспортного ланцюга та підвищуючи рівень продукції АФК, що посилює нейрональне пошкодження [26].

Підвищений рівень активних форм кисню та вивільнення проапоптотичних сигналів у центральній нервовій системі призводять до активації хронічного запального процесу. Це, у свою чергу, стимулює активацію мікроглії – основних імунних клітин мозку. Активація мікроглії супроводжується секрецією прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ). Ці цитокіни підсилюють окислювальний стрес і сприяють нейрональній загибелі [27].

Тривала активація мікроглії може спричинити нейрональну гіперактивність і порушення стабільності нейронних мереж, що призводить до підвищення цитотоксичності в нервовій системі. Вивільнення оксиду азоту (NO) та утворення пероксинітриду викликають додаткові ушкодження клітинних структур, таких як ДНК, мітохондрії та білки [28]. Ці процеси формують замкнуте коло, в якому запалення та окислювальний стрес взаємно підсилюють одне одного, сприяючи процесу нейродегенерації [29].

Дисфункція мітохондрій призводить до зменшення синтезу АТФ, збільшення утворення реактивних форм кисню і порушення кальцієвого гомеостазу [30]. Надмірний рівень АФК, який утворюється внаслідок дисфункції мітохондрій, сприяє пошкодженню мітохондріальної ДНК, що додатково знижує їхню функціональність і підсилює окислювальний стрес.

Втрата мітохондріальної мембранної потенціалу веде до вивільнення проапоптотичного білка цитохрому c у цитоплазму, що активує апоптотичний каскад [31]. У нейронах чорної субстанції це є особливо критичним, оскільки

вони мають високу потребу в енергії і є дуже чутливими до дефіциту АТФ. Мітохондріальна дисфункція також асоціюється з порушенням активності ферментів антиоксидантного захисту, що додатково підвищує вразливість нейронів до окислювального стресу [32].

Різні фактори, такі як окислювальний стрес, порушення функції мітохондрій і запальні сигнали, спричиняють активацію апоптозу – запрограмованого процесу клітинної загибелі. Під впливом окислювального стресу ушкоджуються мітохондрії, що веде до вивільнення цитохрому с та активації каспаз – ферментів, які запускають деградацію клітинних компонентів і сприяють апоптотичній загибелі [33].

Патогенез хвороби Паркінсона характеризується взаємопов'язаністю механізмів, які утворюють складну мережу, де кожен процес підсилює інший. Окислювальний стрес, мітохондріальна дисфункція, запальні реакції та апоптоз утворюють замкнене коло, що веде до прогресуючої втрати нейронів [33, 34]. Зокрема, окислювальний стрес ушкоджує мітохондрії, що спричиняє збільшення продукції АФК, які активують мікроглію та провокують запалення. У свою чергу, запальний процес ініціює апоптоз, який зменшує кількість життєздатних нейронів [34].

Біомаркери є важливим інструментом для ранньої діагностики, моніторингу та оцінки прогресування хвороби Паркінсона. Вони дозволяють точно ідентифікувати підтипи хвороби та ефективно оцінювати вплив різних методів терапії. Основні групи біомаркерів хвороби Паркінсона можна поділити на кілька категорій [35]:

#### 1. Біохімічні маркери:

- Альфа-синуклеїн: цей білок, що формує агрегати в мозку, є ключовим маркером нейродегенерації. Його знижений рівень у спинномозковій рідині часто свідчить про прогресування захворювання [35, 36].

- Бета-амілоїд і тау-протеїни: дисбаланс між бета-амілоїдом та тау-протеїном у спинномозковій рідині може вказувати на наявність когнітивних порушень у пацієнтів із хворобою Паркінсона.

## 2. Клінічні показники як непрямі біомаркери

- Розлади сну: поведінкові порушення під час швидкої фази сну часто спостерігаються у пацієнтів і є ранньою ознакою хвороби Паркінсона.

- Нюхова функція: порушення нюху виявляється на ранніх стадіях і може служити предиктором розвитку захворювання [36].

## 3. Нейровізуалізаційні маркери

- Магнітно-резонансна томографія (МРТ): зображення мозку показують атрофію в ділянках, пов'язаних із хворобою Паркінсона, зокрема у чорній субстанції та інших базальних структурах.

## 4. Генетичні маркери

- Генетичні мутації: зміни в генах, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку хвороби Паркінсона та його швидшою прогресією [36-37].

Розробка та використання біомаркерів значно підвищують точність діагностики та ефективність лікування хвороби Паркінсона. Вони дозволяють ідентифікувати індивідуальні особливості перебігу хвороби, адаптуючи терапевтичний підхід до потреб конкретного пацієнта. Удосконалення цих методів сприятиме покращенню результатів лікування та якості життя пацієнтів.

Сучасні дослідження підкреслюють важливу роль окислювального стресу та запальних процесів у розвитку цього захворювання. У зв'язку з цим сполуки з антиоксидантними властивостями розглядаються як перспективні терапевтичні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) завдяки їхнім антиоксидантним і протизапальним властивостям.

### 1.3 Сучасні стратегії фармакоterapiї хвороби Паркінсона

Лікування хвороби Паркінсона здебільшого спрямоване на полегшення симптомів, оскільки наразі не існує способу зупинити прогресування захворювання. Основним підходом є медикаментозна терапія, спрямована на відновлення рівня дофаміну, який знижується внаслідок загибелі дофамінергічних нейронів [38].

Леводопа є основним препаратом у фармакоterapiї хвороби Паркінсона. Вона слугує попередником дофаміну та має здатність долати гематоенцефалічний бар'єр, де перетворюється на дофамін. Леводопа ефективно полегшує основні моторні симптоми, такі як сповільненість рухів (брадикінезія), ригідність і тремор [39].

Проте тривале застосування леводопи часто супроводжується розвитком моторних ускладнень, таких як дискінезії (мимовільні рухи) та коливання ефективності. Для підвищення ефективності лікування леводопою і зменшення небажаних наслідків, її зазвичай комбінують з інгібіторами декарбоксилази (карбідоба, бенсеразид). Ці речовини блокують розпад леводопи в організмі до того, як вона досягне головного мозку. Завдяки цьому, більше леводопи проникає через гематоенцефалічний бар'єр і перетворюється в дофамін безпосередньо в мозку. Додатковий дофамін стимулює відповідні рецептори і компенсує його дефіцит, який характерний для хвороби Паркінсона [40].

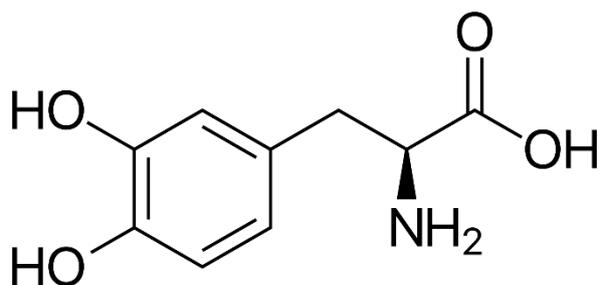


Рисунок 1.2 – Молекула леводопи

Для лікування хвороби Паркінсона в сучасній медицині використовують також такі препарати, як праміпексол, ропінірол та ротиготин [41]. Вони є агоністами дофамінових рецепторів і використовуються для стимуляції цих рецепторів. Вони можуть використовуватися як самостійно на ранніх стадіях захворювання, так і в комбінації з леводопою на пізніших стадіях для зменшення моторних ускладнень. Агоністи мають менший ризик викликати дискінезії, проте можуть спричиняти інші побічні ефекти, такі як сонливість, галюцинації та імпульсивна поведінка.

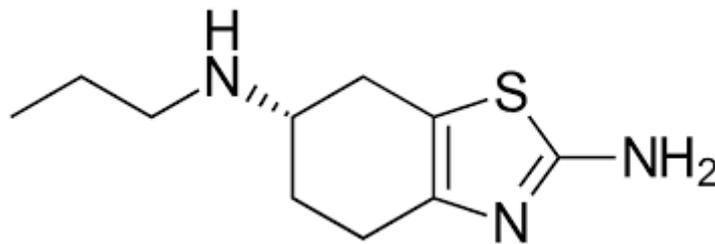


Рисунок 1.3 – Молекула праміпексолу

Інгібітори моноаміноксидази типу В (МАО-Б), зокрема селегілін і разагілін, інгібують фермент МАО-Б, який розщеплює дофамін у мозку, тим самим підвищуючи його рівень [41, 42]. Вони можуть використовуватися на ранніх стадіях для затримки необхідності призначення леводопи або в комбінації з іншими препаратами для підвищення їхньої ефективності. Інгібітори МАО-Б допомагають полегшити симптоми, проте їхня ефективність обмежена на пізніх стадіях захворювання [42].

При хворобі Паркінсона також застосовують інгібітори катехол-О-метилтрансферази (далі – КОМТ), які перешкоджають розщепленню леводопи, тим самим збільшуючи тривалість її дії [43]. Ці препарати використовуються разом із леводопою для зменшення флуктуацій ефективності та забезпечення стабільнішого рівня дофаміну в мозку. Толкапон має сильніший ефект, проте його застосування обмежене через ризик пошкодження печінки [43, 44]. Таким чином, незважаючи на широкий спектр медикаментозних засобів, традиційні методи лікування хвороби Паркінсона мають обмежену ефективність. Вони здебільшого спрямовані на полегшення

симптомів, але не можуть зупинити або уповільнити прогресування захворювання. З часом ефективність наявних препаратів зменшується, а пацієнти стикаються з розвитком побічних ефектів, таких як дискінезії, галюцинації та імпульсивна поведінка. Більшість наявних препаратів мало впливають на немоторні симптоми, такі як депресія, тривожність і когнітивні порушення, що значно погіршує якість життя пацієнтів. Це підкреслює необхідність розробки нових підходів, які не лише полегшували б симптоматику, але й уповільнювали нейродегенеративний процес.

#### **1.4 Використання сполук поліфенольної природи для зменшення рівня оксидативного стресу при хворобі Паркінсона**

Для лікування нейродегенеративних захворювань використовують низку лікарських засобів, але пошук нових підходів до терапії нейродегенеративних захворювань та нових АФІ, здатних позитивно впливати на патогенез хвороби та здійснювати адекватне симптоматичне лікування з мінімізацією побічних ефектів, не зупиняється. Одним із таких напрямів пошуку є дослідження плейотропних ефектів уже відомих АФІ, які відрізняються від багатьох інших малотоксичністю, мінімальними побічними ефектами та високою біодоступністю. До такої групи перспективних АФІ відносяться сполуки поліфенольної природи [45-46].

Поліфеноли, а зокрема також флавоноїди, розглядаються як перспективні засоби для лікування хвороби Паркінсона завдяки своїм численним перевагам перед традиційними фармакологічними препаратами.

На відміну від традиційних фармакологічних препаратів, таких як інгібітори MAO, які обмежуються впливом на окремі патофізіологічні ланки, вони здатні одночасно проявляти різноманітні молекулярні механізми, що лежать в основі цього нейродегенеративного захворювання [47, 48]. Зокрема, поліфеноли ефективно нейтралізують окислювальний стрес, модулюють запальні процеси, регулюють програмовану загибель нейронів та гальмують

патологічну агрегацію альфа-синуклеїну. Такий багатокомпонентний підхід дозволяє розглядати сполуки поліфенольної природи як перспективні АФІ для комплексного лікування хвороби Паркінсона [48]. Їхня природність, багатofункціональність і низький ризик побічних ефектів відкривають нові горизонти у терапії цього захворювання.

Поліфеноли виступають потужними природними антиоксидантами, що сприяють захисту організму від окислювального стресу. Вони нейтралізують активні форми кисню завдяки кільком механізмам, серед яких виділяються безпосереднє знешкодження вільних радикалів, зв'язування металів і регуляція активності ферментів, відповідальних за антиоксидантний захист [46-48].

Одним із найважливіших механізмів антиоксидантної дії поліфенолів є їх здатність безпосередньо нейтралізувати вільні радикали. Вільні радикали, такі як супероксидні радикали ( $O_2^{\cdot-}$ ), гідроксильні радикали ( $OH^{\cdot}$ ) і пероксильні радикали ( $ROO^{\cdot}$ ), є високо реактивними молекулами, які можуть викликати пошкодження білків, ліпідів і ДНК, що призводить до розвитку різних захворювань. Сполуки поліфенольної природи здатні виступати донорами атомів водню або електронів, стабілізуючи вільні радикали і таким чином перериваючи ланцюгові реакції окислення [55].

Відомим представником сполук поліфенольної природи є флороглюцінол, який, припускається може виявитися перспективним засобом для профілактики і лікування нейродегенеративних захворювань завдяки своїй здатності знижувати рівень окислювального стресу і захищати нейрони від загибелі. Зниження рівня АФК і підвищення активності антиоксидантних ферментів дозволяє зменшити прогресування патологічних змін у нервовій системі. Крім того, він добре переноситься організмом і має низьку токсичність, що робить його перспективним кандидатом для використання як дієтичну добавку або як частину комбінованої терапії при нейродегенеративних захворюваннях [49].

Завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним та нейропротекторним властивостям, флороглюцінол може ефективно знижувати вплив окислювального стресу на нейрони, тим самим допомагаючи запобігати їх пошкодженню і загибелі при хворобах Паркінсона та Альцгеймера. Це робить цей поліфенол перспективним засобом для використання в лікуванні і профілактиці нейродегенеративних захворювань, які характеризуються підвищеним рівнем окислювального стресу [46-48].

Натомість ще одну перспективну групу з вираженими антиоксидантними властивостями представляють флавоноїди.

Основна структура флавоноїдів (рис. 1.4) характеризується формулою  $C_6-C_3-C_6$ , яка складається з двох ароматичних кілець, кожна з яких містить шість атомів вуглецю, з'єднаних між собою [45].

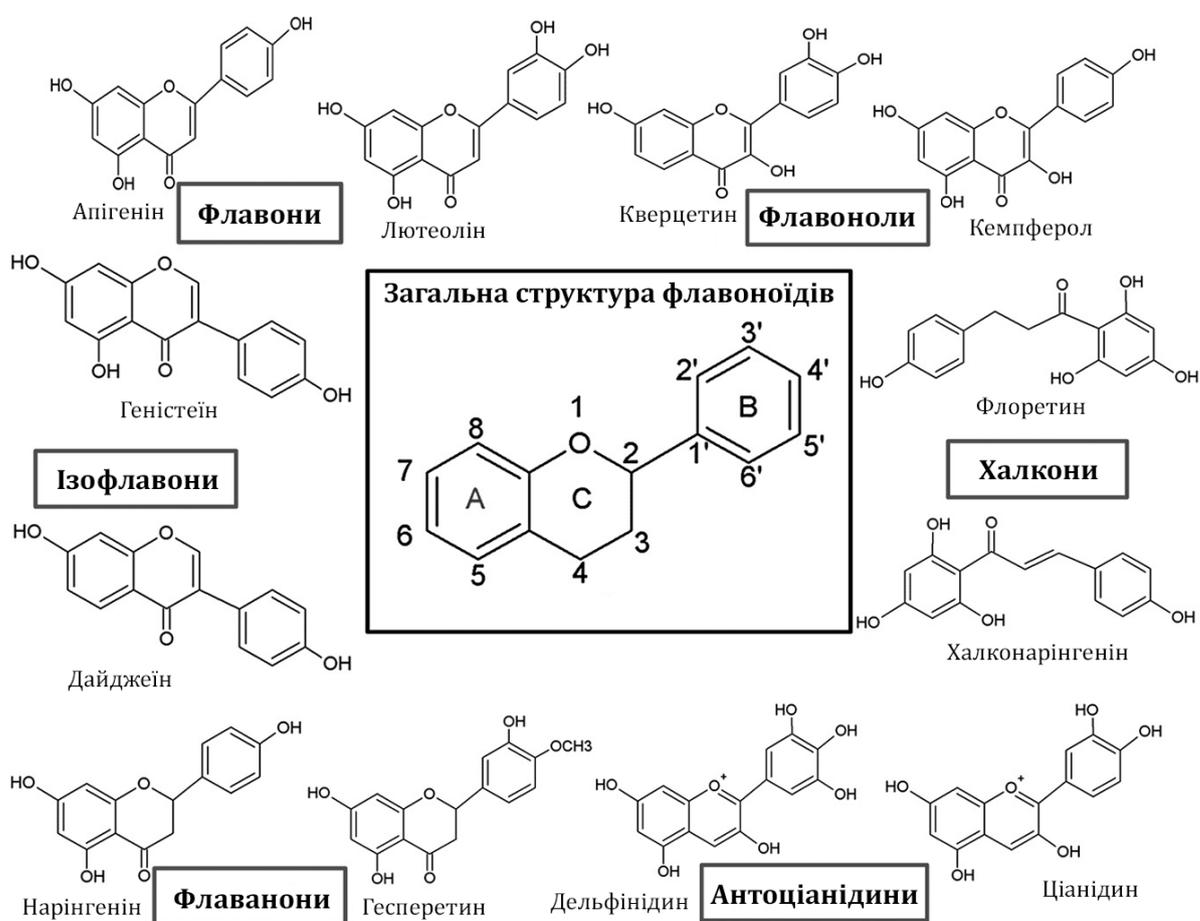


Рисунок 1.4 – Структурна формула флавоноїдів та основні представники класу

Вони широко поширені в рослинних продуктах, таких як фрукти, овочі, чаї та вина, і відіграють важливу роль у захисті організму від окислювального стресу та асоційованих захворювань. Антиоксидантна дія флавоноїдів базується на їх здатності нейтралізувати активні форми кисню, хелатувати метали, що сприяють утворенню АФК, і стимулювати антиоксидантні ферменти, які допомагають підтримувати клітинний гомеостаз [48].

Основними функціональними групами, що забезпечують здатність флавоноїдів до нейтралізації вільних радикалів є гідроксильні групи. Вони здатні віддавати атоми водню вільним радикалам, утворюючи стабільні радикали флавоноїдів, які не викликають подальших ланцюгових реакцій окислення. Наявність цих груп на ароматичних кільцях флавоноїдів підвищує їх здатність стабілізувати радикали за рахунок резонансного розподілу електронів. Зокрема, гідроксильні групи на кільці В, особливо в положеннях 3' і 4' забезпечують високу ефективність нейтралізації вільних радикалів [48-50].

Значно підвищує антиоксидантну активність флавоноїдів і наявність орто-гідроксильних груп, тобто гідроксильних груп, розташованих поруч одна з одною на ароматичному кільці; це зумовлено здатністю таких груп утворювати водневі зв'язки, які стабілізують радикали і роблять їх менш реактивними [48]. Наприклад, катехіни, які мають численні орто-гідроксильні групи, є одними з найефективніших антиоксидантів серед флавоноїдів. Вони не лише нейтралізують АФК, але й перешкоджають утворенню нових радикалів, забезпечуючи багаторівневий антиоксидантний захист.

Флавоноїди також здатні покращувати нейропротекцію через підтримку дофамінергічних нейронів, які є основною мішенню при хворобі Паркінсона. Дослідження показали, що рутин підвищує життєздатність цих нейронів, стимулює вироблення дофаміну і знижує апоптоз. На відміну від традиційних фармакологічних агентів, таких як леводопа, які лише симптоматично компенсують дефіцит нейромедіатора дофаміну, флавоноїди здатні впливати на фундаментальні механізми нейродегенерації [50]. Вони можуть

забезпечити довготривалий захист нейронів шляхом модуляції різних патофізіологічних процесів, включаючи окислювальний стрес, запалення та апоптоз. Таким чином, флавоноїди можуть не лише покращувати симптоми захворювання, але й уповільнювати його прогресування, що робить їх перспективними для розробки нових терапевтичних стратегій.

Окрім фармакотерапевтичного застосування, флавоноїди мають потенціал і у профілактиці хвороби Паркінсона. Регулярне вживання продуктів, багатих на флавоноїди, може допомогти знизити ризик розвитку нейродегенеративних захворювань завдяки їхнім антиоксидантним і протизапальним властивостям [52, 53].

Біофлавоноїд рутин є відомим представником класу флавоноїдів та потужним антиоксидантом, який нейтралізує АФК і знижує рівень окислювального стресу – одного з ключових факторів розвитку хвороби Паркінсона. На відміну від більшості традиційних біофлавоноїдів, рутин безпосередньо впливає на ключові патогенетичні механізми нейродегенерації. Зокрема, він інгібує процеси перекисного окиснення ліпідів та знижує рівень таких прозапальних цитокінів, як IL-6 та TNF- $\alpha$ , які відіграють центральну роль у прогресуванні нейродегенеративних захворювань. Таким чином, рутин може розглядатися як перспективний кандидат для розробки нових фармакотерапевтичних стратегій у лікуванні нейродегенеративних захворювань [49].

Рутин, флороглюцинол та інші поліфеноли можуть використовуватися у комбінації з традиційними фармакологічними засобами для посилення їхньої ефективності [50]. Наприклад, рутин може бути використаний разом з леводопою для зменшення оксидативного стресу, що виникає як побічний ефект від метаболізму леводопи. Така взаємодоповнююча дія дозволяє знизити дозу традиційних препаратів і мінімізувати їхні побічні ефекти, забезпечуючи при цьому кращий терапевтичний ефект [51].

Особливий інтерес представляє комбінація рутину та кверцетину. Незважаючи на структурну схожість, ці флавоноїди демонструють

комплементарні механізми дії [53, 54]. Кверцетин, як потужний антиоксидант, ефективно нейтралізує активні форми кисню, які відіграють ключову роль у розвитку окислювального стресу та пошкодженні нейронів. З іншого боку, рутин відзначається високою здатністю до хелатування металів, що перешкоджає утворенню нових вільних радикалів та посилює його антиоксидантний ефект [54].

Комбінація рутину та катехінів виявляє значний потенціал у нейропротекції, зокрема при нейродегенеративних захворюваннях. Катехіни, що містяться у зеленому чаї, є потужними фітохімічними сполуками з вираженими антиоксидантними та протизапальними властивостями. Їхнє поєднання з рутином створює синергічний ефект, посилюючи нейропротекторну дію. Дослідження демонструють, що сумісне застосування рутину та катехінів призводить до більш ефективного зниження окислювального стресу та запальних реакцій у нервовій тканині [55].

Флавоноїди також можуть взаємодіяти з іншими природними антиоксидантами, такими як вітаміни С та Е. Наприклад, комбінація рутину з вітаміном С має синергетичний ефект завдяки здатності вітаміну С регенерувати окислену форму рутину, повертаючи його у активний стан. Це дозволяє рутину зберігати свою антиоксидантну активність тривалий час, що підвищує загальний антиоксидантний потенціал терапії [56].

Крім того, рутин може взаємодіяти з вітаміном Е, який є ліпофільним антиоксидантом і захищає клітинні мембрани від перекисного окислення. Вітамін Е і рутин разом забезпечують комплексний захист клітин, де рутин діє на водорозчинні радикали, а вітамін Е – на ліпідні радикали. Це дозволяє забезпечити багаторівневий антиоксидантний захист нейронів і зменшити ризик їх пошкодження при хворобі Паркінсона. Кверцетин і ресвератрол разом можуть підсилювати один одного, знижуючи рівень окислювального стресу і запалення, що є важливим при лікуванні нейродегенеративних захворювань.

Для підтримки дофамінергічних нейронів перспективними є комбінації рутину з апігеніном. Апігенін, що міститься в петрушці та ромашці, має

нейропротекторні властивості і здатен підсилювати дію рутину, спрямовану на збереження функції дофамінергічних нейронів [57]. Ця комбінація може бути особливо корисною для підтримки рівня дофаміну та зниження рівня апоптозу нейронів при хворобі Паркінсона.

Синергетична дія рутину також проявляється в його здатності модулювати активність антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT) і глутатіонпероксидаза (GPx). Це призводить до посиленого зниження рівня активних форм кисню в клітинах, що значно підвищує нейропротекцію, особливо у випадках, пов'язаних з підвищеним окислювальним стресом [57-60].

Крім того, рутин має здатність знижувати рівень запалення, яке є супутнім процесом при нейродегенерації і додатково підсилює окислювальний стрес. Було показано, що рутин інгібує експресію прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкін-6 (IL-6), які викликають активацію мікроглії і підвищують продукцію АФК [61]. Зниження запального процесу допомагає зменшити окислювальний стрес і підтримати життєздатність нейронів.

Але хоча рутин має високий профіль безпеки, деякі побічні ефекти можуть виникати при його тривалому використанні або прийомі у високих дозах. Найбільш поширеними побічними ефектами є проблеми з травленням, такі як нудота, біль у животі та діарея. Ці ефекти зазвичай незначні і проходять після зниження дози або припинення прийому препарат [58].

Отже, згідно науково-літературних джерел поліфенольні сполуки, а зокрема флавоноїд рутин та поліфенол флороглюцинол, можуть бути ефективними у комбінації з іншими лікарськими засобами у лікуванні нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Паркінсона.

### **1.5 Фізико-хімічні та фармакологічні властивості флороглюцинолу**

Флороглюцинол – це органічна сполука з формулою  $C_6H_3(OH)_3$ . Це безбарвна тверда речовина [62, 63]. Флороглюцинол є одним із трьох

ізомерних бензолтріолів, поряд з іншими двома ізомерами: гідроксигідрохіноном (1,2,4-бензолтріол) і пірогалолом (1,2,3-бензолтріол) (рис. 1.5) [64].

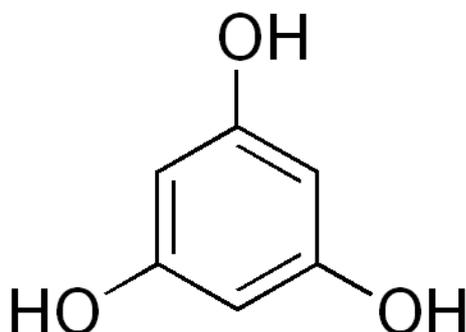


Рисунок 1.5 – Структурна формула флороглюцинолу

Флороглюцинол та його ізомери визначаються як «феноли» згідно з офіційними правилами номенклатури хімічних сполук IUPAC. Багато таких монофенолів часто називають «поліфенолами» в косметичній і парафармацевтичній промисловості, що не відповідає науково прийнятому визначенню [65]. У таблиці 1.2 наведені основні фізико-хімічні властивості флороглюцинолу.

Таблиця 1.2 – Фізико-хімічні властивості флороглюцинолу [63-65]

№	Параметр	Значення
1	Молекулярна формула	$C_6H_6O_3$
2	Молярна маса	126,11 г/моль
3	Зовнішній вигляд	Безбарвна або бежева тверда речовина
4	$T_{пл}$	219
5	Розчинність (вода)	1 г / 100 мл
6	Розчинність	Розчинний у діетиловому етері, етанолі, піридині
7	Кислотність $pK_a$	8,45

Флороглюцинол використовується для промислового синтезу фармацевтичних препаратів (флопропіон [66]), флоретин і вибухові речовини (ТАТБ (2,4,6-тріаміно-1,3,5-тринітробензол), тринітрофлороглюцин, [67] 1,3,5-тринітробензол).

Завдяки наявності цих функціональних груп, флороглюцинол проявляє антиоксидантну активність, яка пов'язана з його здатністю реагувати з АФК та вільними радикалами. Флороглюцинол діє як донор електронів або протонів, нейтралізуючи вільні радикали та перешкоджаючи їх взаємодії з білками, ліпідами та ДНК. Це дозволяє зменшити рівень окислювального стресу, який є основним фактором у розвитку багатьох патологічних станів, включаючи нейродегенеративні захворювання [68].

Завдяки своїй здатності інгібувати процеси перекисного окислення ліпідів, флороглюцинол може захищати мембрани клітин від пошкоджень, зберігаючи їх функціональну цілісність [69].

Флороглюцинол здатний утворювати комплекси з іонами перехідних металів, таких як залізо ( $Fe^{2+}$ ) або мідь ( $Cu^{2+}$ ), які є каталізаторами реакцій утворення вільних радикалів через механізм Фентона. Це допомагає знижувати загальний рівень оксидативного стресу [70].

Антиоксидантна активність флороглюцинолу також сприяє зниженню запального процесу, який супроводжує хронічний окислювальний стрес. Це особливо важливо для нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, де запалення є частиною патогенезу [71].

Здатність флороглюцинолу захищати нейрони від оксидативного стресу та запалення робить його потенційним кандидатом для дослідження у терапії нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона та хвороба Альцгеймера.

Флороглюцинол має простішу структуру порівняно з флавоноїдами, такими як рутин або кверцетин. Проте, завдяки своїй низькій молекулярній масі та високій реактивності, він може бути ефективним у певних умовах, особливо при швидкому усуненні вільних радикалів [72].

Поглиблене вивчення механізмів антиоксидантної дії флороглюцинолу може сприяти його застосуванню в якості компонента фармацевтичних препаратів. Крім того, важливим є дослідження комбінованого ефекту флороглюцинолу з іншими антиоксидантами для посилення його біологічної активності.

Флороглюцинол володіє помірними антиоксидантними властивостями в хімічній redox системі на основі аутоокиснення адреналіну. Величина антиоксидантного ефекту флороглюцинолу в концентрації 100 мкМ приблизно удесятеро менша ніж відповідна величина ефекту, який демонструє система при додаванні аскорбінової кислоти в тій же концентрації [73].

### 1.6 Фізико-хімічні та фармакологічні властивості біофлавоноїда рутину

Рутин (рутинозид) (рис. 1.6) є одним із найвідоміших флавоноїдів, що належить до класу флавонолів [74].

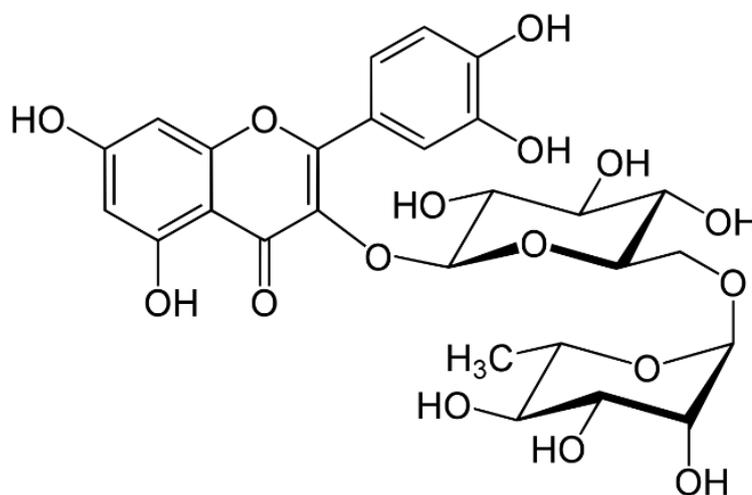


Рисунок 1.6 – Структурна формула рутину

Молекула рутину складається з двох основних компонентів: аглікону, представленого кверцетином, та цукрового залишку, рутинози. Кверцетин є активною частиною молекули, яка надає рутину його антиоксидантні властивості [75]. Рутиноза, у свою чергу, підвищує розчинність рутину у воді, що забезпечує його кращу біодоступність порівняно з іншими флавонолами,

такими як чистий кверцетин. Завдяки своїй структурі рутин здатний ефективно взаємодіяти з різними молекулярними мішенями в організмі, зокрема з вільними радикалами, нейтралізуючи їх негативний вплив [74-77].

Рутин є поширеною речовиною у природному середовищі, зокрема у рослинах, які людина часто використовує в харчуванні або лікуванні. Одним з найбагатших джерел рутину є гречка (*Fagopyrum esculentum*). Гречка містить велику кількість цього флавонолу, завдяки чому її включають у раціон для профілактики серцево-судинних захворювань та зміцнення капілярів. Також рутин міститься в цитрусових (апельсинах, лимонах), яблуках, винограді та чаї, особливо зеленому чаї, який відомий своєю високою антиоксидантною активністю. Рутин також можна знайти у квітках софори японської (*Sophora japonica*), що є основним промисловим джерелом цієї сполуки [78-80]. У таблиці 1.3 наведено основні фізико-хімічні властивості флавоноїда рутину.

Таблиця 1.3 – Фізико-хімічні властивості рутину [80-82]

№	Параметр	Значення
1	Молекулярна формула	$C_{24}H_{30}O_{16}$
2	Молярна маса	610,52 г/моль
3	Зовнішній вигляд	Твердий
4	$T_{пл}$	242
5	Розчинність (вода)	12,5 г / 100 мл
6	logP	0,15
7	pKa	6,37

Це природний антиоксидант, що має низку корисних властивостей, включаючи протизапальні, антигіпертензивні та капілярозміцнюючі ефекти. Флавоноли, до яких належить рутин, є однією з найпоширеніших груп флавоноїдів і відіграють важливу роль у захисті рослин від окисного стресу та ультрафіолетового випромінювання. Хоча рутин має багато спільного з іншими флавоноїдами, такими як кверцетин або катехіни, він має деякі

важливі відмінності, які надають йому специфічні біологічні ефекти та впливають на його застосування в медицині та фармацевтиці [83].

Однією з ключових особливостей рутина є його здатність зміцнювати стінки капілярів та зменшувати їхню проникність, що відрізняє його від багатьох інших флавоноїдів. Цей ефект досягається завдяки хімічній будові рутина, яка дозволяє йому взаємодіяти з ензимами, що руйнують колаген та еластин у стінках судин [84]. Рутин сприяє інгібуванню активності ферментів, таких як металопротеїнази, які беруть участь у деградації колагену та еластину, що забезпечує стабільність судинних стінок та зменшує їхню ламкість. Ця властивість рутина є важливою для підтримки цілісності мікроциркуляторного русла, що має велике значення для загального здоров'я серцево-судинної системи [85].

Рутин також знижує активність гіалуронідази – ферменту, що розщеплює гіалуронову кислоту, яка відповідає за підтримку структурної цілісності позаклітинного матриксу. Завдяки цьому, рутин зменшує проникність капілярів і запобігає розвитку набряків, особливо у випадках запальних процесів або підвищеного венозного тиску. Це робить рутин особливо корисним при станах, які супроводжуються підвищеною проникністю судин, таких як варикозне розширення вен, геморої, а також деякі алергічні реакції, що супроводжуються набряками [86-90].

Важливим аспектом дії рутина є його здатність підвищувати резистентність капілярів до механічного пошкодження, що особливо актуально для людей похилого віку, у яких судини стають крихкими і піддаються ризику розриву. Рутин підтримує еластичність судинної стінки, зменшує ламкість капілярів і покращує мікроциркуляцію [87].

Рутин також володіє сильною антитромботичною дією, знижуючи агрегацію тромбоцитів і запобігаючи утворенню тромбів. Цей ефект пояснюється здатністю рутина інгібувати тромбоксан А<sub>2</sub>, який є одним із головних факторів агрегації тромбоцитів. Тромбоксан А<sub>2</sub> викликає вазоконстрикцію та стимулює агрегацію тромбоцитів, що призводить до

формування тромбів і може спричинити такі серцево-судинні ускладнення, як інфаркт міокарда або інсульт. Інгібування цього процесу за допомогою рутина допомагає знизити ризик тромбоутворення [88].

Механізм антитромботичної дії рутина пов'язаний із його здатністю блокувати синтез тромбоксану A<sub>2</sub> шляхом інгібування активності тромбоксан-синтази – ферменту, що відповідає за його утворення. Це призводить до зниження рівня тромбоксану в крові та, відповідно, до зменшення активації тромбоцитів. Рутин впливає на рецептори тромбоцитів, знижуючи їхню чутливість до стимулів, що викликають агрегацію. Таким чином, рутин не лише зменшує синтез тромбоксану, але й безпосередньо впливає на процес активації тромбоцитів [87, 88].

Флавори та флаванони, хоча й мають певний протизапальний та антиоксидантний ефект, не демонструють такої сильної антитромботичної дії, як рутин. Це пояснюється різницями в їхній хімічній структурі, що впливає на здатність зв'язуватися з ферментами та рецепторами, залученими у процес тромбоутворення. Наприклад, структура рутина дозволяє йому ефективніше взаємодіяти з тромбоксан-синтазою, ніж інші флавоноїди [91].

Рутин має здатність впливати на нейрозапальні процеси та забезпечувати нейропротекцію. Завдяки цьому рутин можна розглядати як перспективний засіб для профілактики та лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона та Альцгеймера. На відміну від багатьох інших флавоноїдів, які діють переважно як антиоксиданти, рутин здатен знижувати рівень прозапальних цитокінів у центральній нервовій системі, що дозволяє зменшити нейрозапалення. Крім того, рутин стимулює вироблення нейротрофічних факторів, таких як мозковий нейротрофічний фактор, який підтримує виживання і ріст нейронів [92].

На відміну від кверцетину, рутин має кращу розчинність у воді завдяки наявності дисахариду рутинози. Це забезпечує вищу біодоступність і сприяє більш ефективному засвоєнню організмом. Багато флавоноїдів мають обмежену біодоступність через низьку розчинність у воді та швидкий

метаболізм у шлунково-кишковому тракті, тоді як рутин завдяки своїй структурі може бути більш ефективним у доставці антиоксидантних та протизапальних властивостей до клітин-мішеней [93].

## Висновки до розділу 1

Проведено аналіз доступних літературних джерел щодо сучасних уявлень про нейродегенеративні захворювання їх патогенез, біомаркери та терапевтичні підходи. Надано визначення та класифікацію нейродегенеративних захворювань, окреслено ключові механізми їх патогенезу, включаючи окислювальний стрес, нейрозапалення та агрегацію патологічних білків. Особливу увагу приділено хворобі Паркінсона, яка є другою за поширеністю нейродегенеративною патологією.

Встановлено, що одним із важливих питань при лікуванні хвороби Паркінсона за допомогою леводопи є те, що ця сполука, а також її метаболіт – дофамін, можуть зазнавати окиснення, що зазвичай спричиняється оксидативним стресом. Це зумовлює необхідність додаткового застосування антиоксидантів для запобігання окиснювальним процесам, що відбуваються з леводопою та дофаміном.

На основі аналізу літератури встановлено, що поліфеноли та флавоноїди відіграють важливу роль у зниженні рівня окислювального стресу, що є важливим фактором у розвитку нейродегенеративних захворювань. Доведено, що ці сполуки здатні нейтралізувати активні форми кисню, знижувати рівень запалення та захищати нейрони від ушкодження.

На основі аналізу літератури підтверджено перспективність подальших наукових досліджень фармакологічного профілю поліфенолу флороглюцинолу та флавоноїда рутину з метою використання цих сполук у фармакотерапії хвороби Паркінсона.

## 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РУТИНУ ТА ФЛОРОГЛЮЦИНОЛУ У ХІМІЧНІЙ СИСТЕМІ ОКИСНЕННЯ ДОФАМІНУ

### 2.1. Матеріали та методи

#### 2.1.1. Реактиви та обладнання

Для проведення дослідження використовували наступні реактиви, які наведені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Реактиви, що використовувалися для проведення експериментальних досліджень

№	Назва реактиву	Компанія-постачальник
1	Розчин дофаміну гідрохлориду 40 мг/мл	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
2	Рутин	Chengdu Okay Pharmaceutical Co., Ltd, Китай
3	Флороглюцинол	Merk, Німеччина
4	Диметилсульфоксид (ДМСО)	Merk, Німеччина
5	Гліцин	High Hope Int'l Group Jiangsu Champion Holdings Ltd., Китай
6	Натрію гідроксид	Укроргсинтез, Україна
7	Розчин пероксиду водню 60%	Honeywell, Німеччина
8	Феруму (II) сульфат гептагідрат	Макрохім, Україна

У ході досліджень застосовували наступне обладнання та допоміжні матеріали: ваги аналітичні AS 60/220. R2 (Radwag, Польща); УФ-спектрофотометр OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея) з облаштованим термостатом; термостат для кювет DB-10C (Biosan, Латвія); лабораторна установка водопідготовки RO-4 (Werner, Німеччина); кювети з кварцового скла з товщиною оптичного шару 1 см (Agilent, США); пробірки типу

Erpendorf об'ємом 2 мл; одноканальні напівавтоматичні дозатори об'ємами 50, 200, 1000 мкл (Dragon-Lab, Китай); таймер; лабораторний посуд.

### 2.1.2 Методика дослідження швидкості окиснення дофаміну.

Кінетичне дослідження вивчення впливу рутину та флороглюцинолу на швидкість окиснення дофаміну проводили з використанням спектрофотометричного методу. У ході реакції фіксували оптичне поглинання продуктів окиснення дофаміну (зокрема, дофамінохрому) залежно від часу при довжині хвилі 500 нм [94].

В якості модельного середовища було використано 0,8 М гліцин-NaOH буферний розчин (рН 9,5). Металом-каталізатором було обране двовалентне залізо як найефективніший каталізатор цієї групи. Для ініціювання окиснювальних процесів використовували перекис водню, який у присутності іонів заліза ( $\text{Fe}^{2+}$ ) зазнає гомолітичного розщеплення з утворенням високореактивних гідроксильних радикалів [94].

Отже, загалом, підібрана реакційна система містила наступні речовини: 0,8 М розчин гліцина; розчин NaOH для коригування рН до 9,5;  $3,2 \times 10^{-7}$  М розчину  $\text{FeSO}_4$ ;  $1,4 \times 10^{-5}$  М розчин  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Як субстрат у дослідженні використовували 40 мг/мл розчин дофаміну гідрохлориду.

У кварцову кювету з товщиною оптичного шару 1 см послідовно вносили усі зазначені розчини і розчин досліджуваного активного фармацевтичного інгредієнту зазначеної концентрації (50, 100 та 200 мкМ) та проводили кінетичні вимірювання швидкості окиснення дофаміну на УФ-спектрофотометрі протягом 10 хв з інтервалом у 10 с. Дослідження виконували за температури  $37 \pm 0,5$  °С.

Швидкість окиснення дофаміну розраховували за допомогою обчислення константи швидкості реакції першого порядку  $K_n^1$  (формула 1) лінійної ділянки кінетичної кривої (240-480 с):

$$K_H^1 = \frac{1}{t} * \ln \frac{D_\infty - D_0}{D_\infty - D_t}, \quad (1)$$

де  $t$  – час реакції;

$D_\infty$  – значення оптичної густини після закінчення реакції;

$D_0$  – значення оптичної густини напочатку реакції;

$D_t$  – значення оптичної густини в певний момент часу.

### 2.1.3 Статистична обробка даних.

Отримані результати представлено у вигляді середнього значення  $\pm$  стандартного відхилення, розрахованого на основі трьох незалежних експериментів. Статистичну обробку даних здійснено за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу з подальшим порівнянням груп за критерієм Tukey HSD. Рівень статистичної значущості встановлено на рівні  $p \leq 0,05$ .

## **2.2 Результати досліджень антиоксидантних властивостей рутину та флороглюцинолу по відношенню до окиснення дофаміну**

У ході проведених досліджень були побудовані графіки кінетичних кривих швидкості окиснення дофаміну без та у присутності досліджуваних сполук у певних концентраціях.

Результати дослідження впливу рутину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ на стаціонарну швидкість реакції окиснення дофаміну графічно представлено на рисунку 2.1.

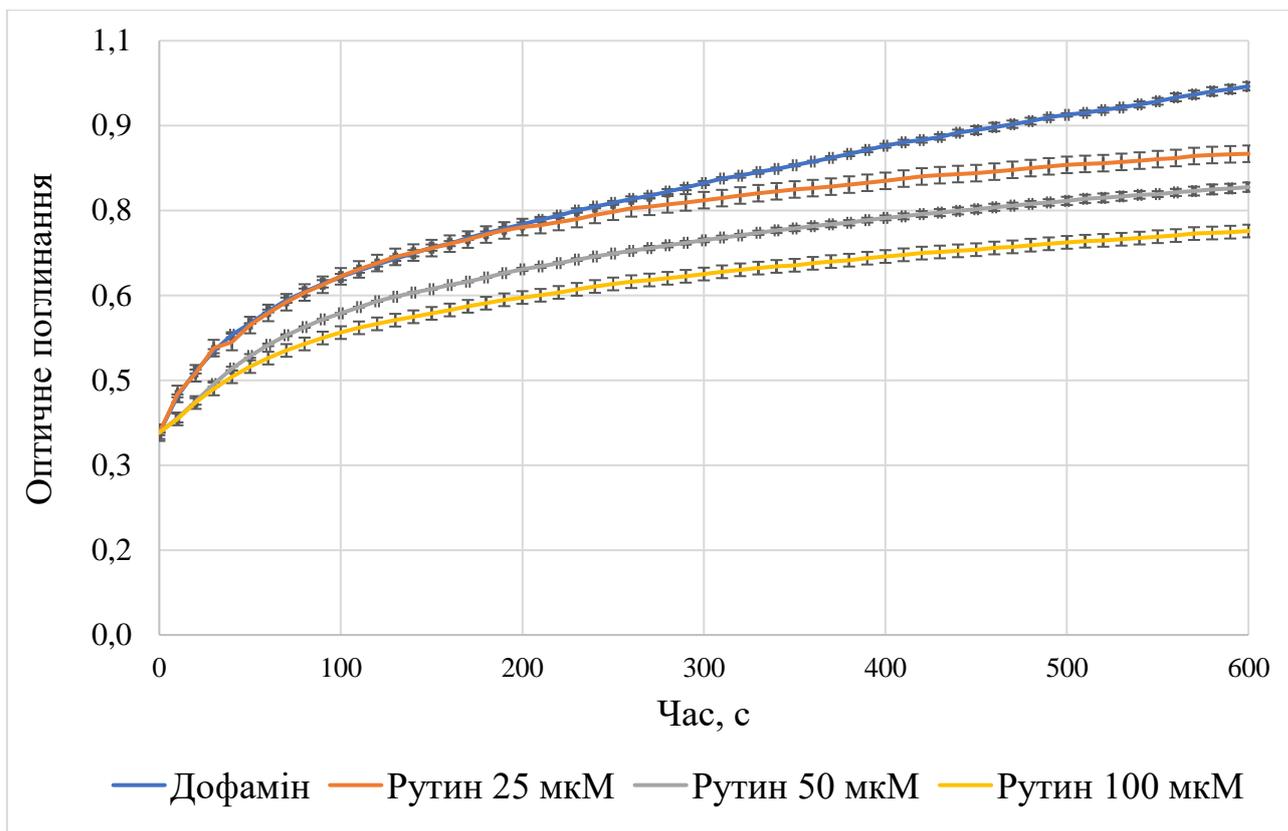


Рисунок 2.1 - Графік кінетичних кривих окиснення дофаміну без та у присутності в системі рутину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ

Відповідно до графічних даних, наведених на рисунку 2.1, можна зробити висновок, що додавання рутину до модельної хімічної системи призводить до гальмування процесу окиснення дофаміну. При цьому спостерігається концентраційно залежна інгібуюча дія флавоноїда по відношенню до процесу окиснення дофаміну, що підтверджує його антиоксидантні властивості у цій системі.

Результати дослідження впливу флороглюцинолу у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ на стаціонарну швидкість реакції окиснення дофаміну графічно представлено на рисунку 2.2.

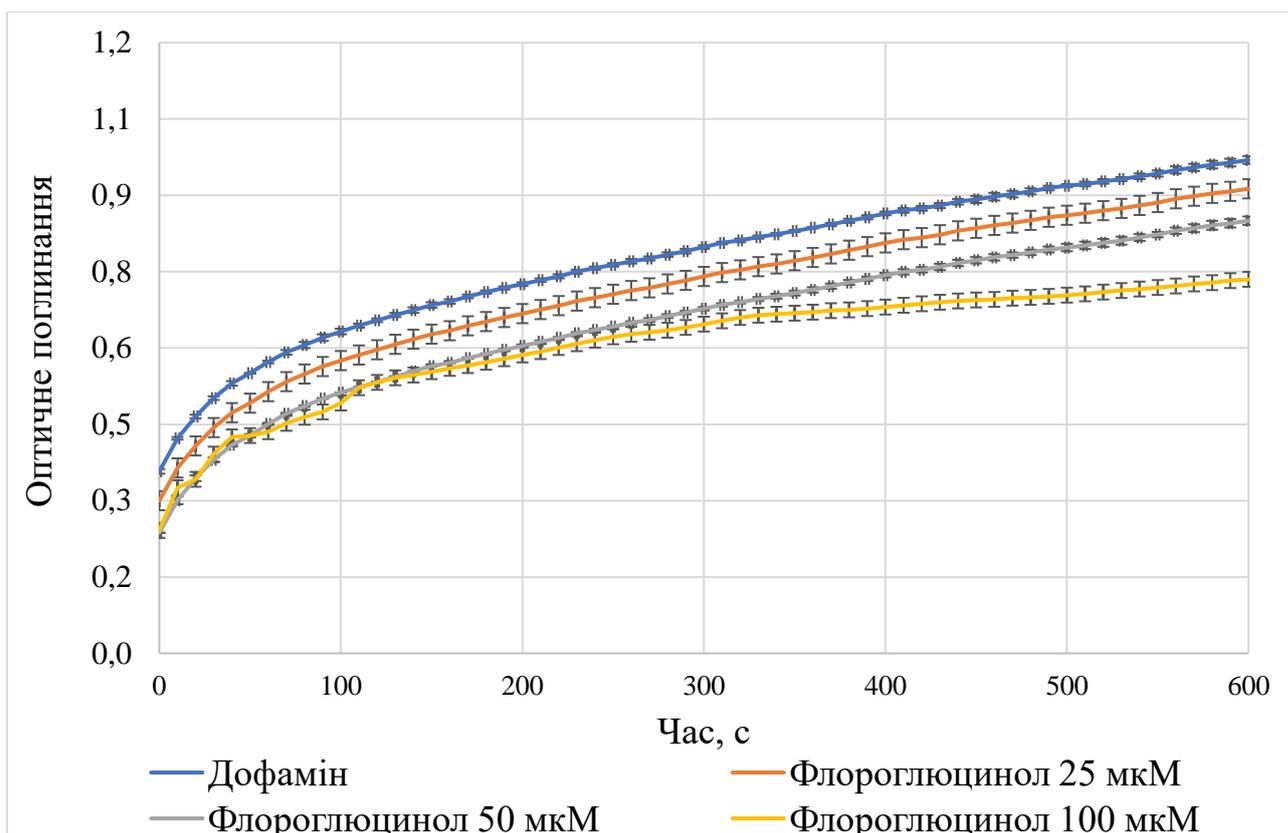


Рисунок 2.2 - Графік кінетичних кривих окиснення дофаміну без та у присутності в системі флороглюцинолу у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ

Аналізуючи графічні дані рисунка 2.2, встановлено, що флороглюцинол також знижує швидкість окиснення дофаміну у дозозалежний спосіб.

Для визначення та порівняння інгібуючої дії досліджуваних АФІ розраховано значення констант швидкості першого порядку окиснення дофаміну в умовах відсутності та присутності у системі рутину та флороглюцинолу в концентраціях 25, 50 та 100 мкМ. Результати розрахунків представлено графічно на рисунку 2.3.

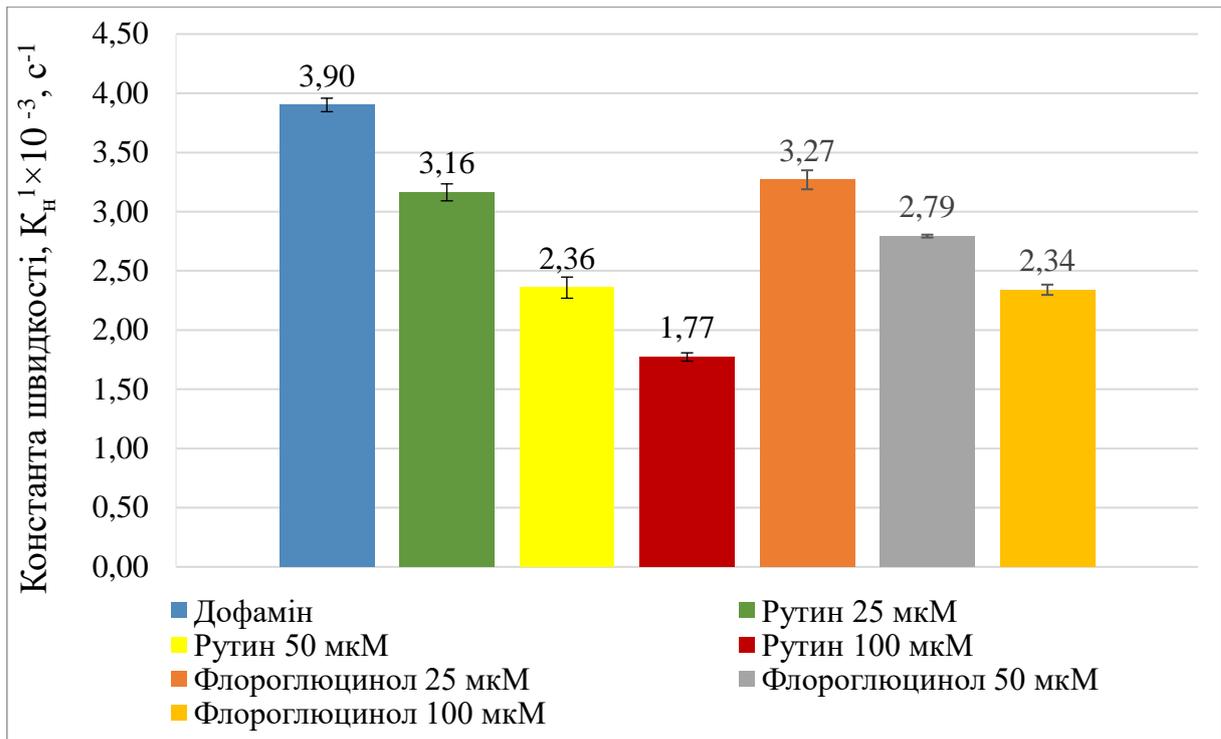


Рисунок 2.3. - Порівняння констант швидкостей реакцій першого порядку окиснення дофаміну без та у присутності рутину та флороглюцинолу в системі у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ

Аналізуючи залежність константи швидкості реакції першого порядку окиснення дофаміну від концентрації досліджуваних активних фармацевтичних інгредієнтів, можна зробити висновок, що загалом рутин та флороглюцинол виявляють антиоксидантний ефект у цій системі та дозозалежно інгібують окиснення дофаміну. Однак, згідно графічних даних рутин є більш ефективним інгібітором процесу окиснення дофаміну. Зокрема, при концентрації 25 мкМ рутин зменшує швидкість окиснення дофаміну в 1,23 раза, а при 100 мкМ – у 2,20 раза. Флороглюцинол, у свою чергу, у концентрації 25 мкМ знижує швидкість окиснення дофаміну в 1,19 раза, а при 100 мкМ – у 1,67 раза.

Отримані результати є підставою для рекомендації досліджуваних сполук у якості антиоксидантів для комбінованої фармакотерапії хвороби Паркінсона, однак перевагу варто надати рутину, оскільки цей біофлавоноїд характеризується більш вираженою інгібуючою дією по відношенню до окиснення дофаміну.

## Висновки до розділу 2

Підтверджено антиоксидантну активність рутину та флороглюцинолу по відношенню до процесу окиснення дофаміну.

Антиоксидантна активність обох сполук у даній модельній хімічній системі виявилася дозозалежною, тобто зі збільшенням концентрації зростала їхня інгібуюча дія. При концентрації 25 мкМ рутин зменшує швидкість окиснення дофаміну в 1,23 раза, а при 100 мкМ – у 2,20 раза. Флороглюцинол, у свою чергу, у концентрації 25 мкМ знижує швидкість окиснення дофаміну в 1,19 раза, а при 100 мкМ – у 1,67 раза.

Отримані результати відкривають нові перспективи для розробки нових лікарських засобів для комбінованої фармакотерапії нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Паркінсона. Рутин та флороглюцинол можуть стати основою для створення нових лікарських засобів або використовуватися як додаткові компоненти існуючих терапевтичних схем.

Згідно з отриманими даними, рутин продемонстрував більш виражену здатність інгібувати окиснення дофаміну порівняно з флороглюцинолом, тому перевагу варто надати рутину як активному фармацевтичному інгредієнту для розробки фармацевтичної композиції для фармакотерапії хвороби Паркінсона.

## 3 ЕСКІЗНИЙ ПРОЄКТ ВИРОБНИЦТВА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

### **3.1 Вибір оптимальної лікарської форми для отримання фармацевтичної композиції**

Пероральний шлях введення лікарських засобів є домінуючим у фармацевтичній практиці завдяки своїй біодоступності та зручності для пацієнта. Незважаючи на широкий спектр лікарських форм для перорального застосування, тверді лікарські форми, зокрема таблетки та капсули, мають лідируючі позиції. Це пов'язано з їхніми технологічними перевагами, такими як висока точність дозування, стабільність при зберіганні та можливість модифікації профілю вивільнення активної діючої речовини [95, 96].

Як уже зазначалося раніше, леводопа, як прекурсор дофаміну, залишається одним з найефективніших препаратів для лікування хвороби Паркінсона. Проте, незважаючи на довгу історію застосування, дослідження у цій галузі продовжуються, і вони зокрема спрямовані на покращення терапевтичного ефекту лікарського засобу та пролонгування дії активного фармацевтичного інгредієнта. Одним із перспективних напрямків також є розробка нових лікарських форм на основі леводопи. На сьогодні більшість лікарських засобів на основі леводопи представлена у формі таблеток. Це пояснюється традиційністю цієї лікарської форми, її зручністю у виробництві та стандартизацією дозувань. Проте таблетована форма має певні недоліки, які можуть впливати на ефективність терапії. Наприклад, таблетки характеризуються фіксованим профілем вивільнення активної речовини, що часто призводить до нерівномірної концентрації леводопи у крові. У цьому контексті доцільно розглянути можливість розробки препаратів леводопи у формі капсул, які мають низку переваг. До того ж, оскільки було доведено ефективність використання рутину для зменшення швидкості окиснення дофаміну, у який перетворюється леводопа у мозку, то потенціал представляє

також розробка фармацевтичної композиції на основі комбінації леводопи із рутином, щоб забезпечити не лише основну дію леводопи, але й захист нервової тканини від оксидативного стресу. Комбінована дія леводопи та рутина може надати більш стабільний терапевтичний ефект, зменшивши ризик моторних ускладнень і побічних явищ, таких як дискінезії, пов'язаних із коливаннями рівня дофаміну.

Капсули є ідеальною формою для таких комбінаційних препаратів, оскільки вони дозволяють розділяти компоненти за фазами вивільнення. Наприклад, леводопа може бути вивільнена швидше для негайного поповнення рівня дофаміну, тоді як рутин – забезпечуватиме тривалий антиоксидантний захист утвореного дофаміну від впливу вільних радикалів.

З метою всебічного аналізу запропонованої лікарської форми, необхідно детально розглянути її характеристики.

Капсули представляють собою тверду лікарську форму, в якій діючі та допоміжні речовини знаходяться в ізольованому стані всередині оболонки. Оболонка, виготовлена з полімерних матеріалів (желатин, целюлоза, крохмаль), забезпечує захист вмісту від зовнішніх впливів та контролює швидкість і місце вивільнення діючої речовини. Залежно від фізичного стану вмісту та властивостей оболонки, розрізняють тверді та м'які капсули. Тверді капсули заповнюються сухими лікарськими формами (порошки, гранули), а м'які – рідкими або пастоподібними препаратами [95].

Статистичні дані вказують на значно більшу частку твердих желатинових капсул серед усіх твердих лікарських форм [95, 96]. Тверді желатинові капсули є більш поширеними за рахунок ряду переваг:

- точність дозування: завдяки стандартизації розмірів і форми капсул та використанню спеціального обладнання для їх заповнення, забезпечується висока точність дозування вмісту діючих та допоміжних речовин;
- маскування неприємного смаку та запаху: герметична оболонка капсули ефективно приховує неприємні органолептичні властивості речовин;

- збереження властивостей речовин: порошкоподібні сполуки всередині капсули захищені від впливу зовнішнього середовища, що дозволяє зберегти їхні фізико-хімічні властивості;
- швидке розчинення та всмоктування: порошки в капсулах швидко розчиняються в шлунково-кишковому тракті, що забезпечує швидкий початок терапевтичного ефекту;
- гнучкість дозування: широкий асортимент розмірів капсул дозволяє дозувати різні кількості сполук;
- біологічна інертність: желатинові оболонки добре переносяться організмом і швидко розчиняються в шлунково-кишковому тракті;
- захист від світла: можливість фарбування оболонок у темні кольори забезпечує захист світлочутливих речовин.
- легкість виробництва: процес виробництва твердих желатинових капсул відносно простий і дозволяє досягти високої якості продукції [96, 97].

Схильність твердих желатинових капсул до сорбції вологи та контамінації мікроорганізмами може призвести до зниження біологічної доступності активної фармацевтичної субстанції та зміни її фізико-хімічних властивостей. Для мінімізації цих ризиків рекомендується використовувати спеціальні покриття, такі як ентросолубільні або осмотичні, а також додавати до складу капсульної маси антиоксиданти та консерванти [98-99].

Враховуючи велику кількість переваг лікарської форми капсули у твердій желатиновій оболонці, вона була обрана для створення лікарського засобу на основі комбінації леводопи та рутину.

З метою виробництва фармацевтичної композиції обрано капсули Capsugel® Vcaps®, яку виробляє компанія Lonza (США) (рисунк 3.1).



Рисунок 3.1 – Зовнішній вигляд капсули Capsugel® Vcaps® та її основні складові елементи [99]

Обрана капсула має двокомпонентну конструкцію, що складається з циліндричного корпусу та меншого за розміром ковпачка. Корпус призначений для розміщення у ній суміші активного фармацевтичного інгредієнта та допоміжних речовин, а кришечка закриває циліндричний корпус [98, 99]. Надійність герметизації досягається за рахунок взаємодії шістьох фіксуєчих елементів, розташованих по периметру капсули. Ці елементи щільно з'єднуються між собою завдяки особливій конструкції з шістьма виступами по периметру, що забезпечує надійну фіксацію та запобігає випадковому відкриттю під час виробництва чи транспортування.

### 3.2 Розробка якісного та кількісного складу фармацевтичної композиції

З метою забезпечення якості та ефективності лікарського засобу необхідно ретельно підібрати(підібрати) допоміжні речовини для формування фармацевтичної композиції (табл. 3.1).

Склад був сформований з урахуванням фізико-хімічних характеристик допоміжних речовин та того, яку роль вони відіграють у фармацевтичній композиції у формі капсул. Для отримання якісної фармацевтичної композиції

у формі капсул на основі леводопа та рутину доцільним буде наступних допоміжних речовин: крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, магнію стеарат та кремнію діоксид колоїдний. Крохмаль кукурудзяний виступає як наповнювач, забезпечуючи необхідний об'єм капсули. Він також допомагає в процесі формування та забезпечує розпад капсули в шлунку, сприяючи вивільненню активних компонентів. Лактоза моногідрат використовується як наповнювач та підсолоджувач. Магнію стеарат є ковзною речовиною, який полегшує процес виробництва капсул, запобігаючи їх прилипанню до обладнання та забезпечуючи легке вилучення готових капсул з матриці. Кремнію діоксид колоїдний виконує функцію антифрикційного агента, запобігаючи злежуванню порошкоподібної суміші та підвищуючи її текучість, що необхідно для рівномірного наповнення капсул. Усі ці допоміжні речовини разом створюють оптимальні умови для виробництва капсул з активними компонентами, забезпечуючи їх стабільність, біодоступність та зручність застосування. Фізико-хімічні характеристики компонентів фармацевтичної композиції у формі капсул наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Фізико-хімічні характеристики компонентів

Компонент	Функціональне призначення	Фізико-хімічні властивості
Леводопа	Діюча речовина	<p><i>Опис.</i> Білий або з легким кремовим відтінком кристалічний порошок.</p> <p><i>Розчинність.</i> Малорозчинний у воді, практично нерозчинний у спирті й ефірі, добре розчинний у 1 М НСІ і слабо розчинний у 0,1 М НСІ.</p> <p><i>Температура плавлення.</i> 250 °С.</p> <p><i>Вміст основної субстанції.</i> 98,0-102,0% в перерахунку на безводну речовину.</p>

Рутин	Діюча речовина, антиоксидант	<p><i>Опис.</i> Зеленовато-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху і смаку.</p> <p><i>Розчинність.</i> Практично нерозчинний у воді, мало розчинний в етанолі, погано – у киплячому спирті, практично нерозчинний у розчинах кислот, ефірі, хлороформі, ацетоні та бензолі, розчинний у розчинах їдких лугів</p> <p><i>Температура плавлення.</i> 210 °С.</p> <p><i>Вміст основної субстанції.</i> 98,0-102,0% в перерахунку на безводну речовину.</p>
Крохмаль кукурудзяний	Наповнювач	<p><i>Опис.</i> Білий, сипучий порошок без запаху, частинки якого за формою округлі або багатогранні.</p> <p><i>Розчинність.</i> Легко розчинний у воді, малорозчинний у хлороформі й етанолі (95%)</p> <p><i>Густина.</i> 1,48 г/см<sup>3</sup>;</p> <p><i>Гігроскопічність.</i> Здатний поглинати вологу з повітря.</p> <p><i>Плинність.</i> 24-30% (індекс Карра);</p> <p><i>Втрата в масі при висушуванні.</i> 10-15%.</p>

Лактози моногідрат	Наповнювач, підсолоджувач	<p><i>Опис.</i> Кристалічний порошок білого або майже білого колору.</p> <p><i>Розчинність.</i> Легко, але повільно розчинна у воді, практично не розчинна в етанолі.</p> <p><i>Щільність (об'ємна)</i> – від 0,47 до 0,77г/см<sup>3</sup>;</p> <p><i>Щільність (наси́нна)</i> – від 0,64 до 0,95г/см<sup>3</sup>;</p> <p><i>Щільність (істинна)</i> – 1,545 г/см<sup>3</sup>;</p> <p><math>T_{пл} = 201-202 \text{ }^{\circ}\text{C}</math></p> <p>Лактози моногідрат містить ~5% води кристалізаційної (межа вмісту води 4,5–5,5%)</p>
Магнію стеарат	Ковзаючий агент	<p><i>Опис.</i> Білий, дрібнодисперсний порошок.</p> <p><i>Густина.</i> 1,1 г/см<sup>3</sup></p> <p><i>Розчинність.</i> Практично нерозчинний у воді, але добре розчиняється в багатьох органічних розчинниках, таких як спирти, етери та бензен.</p> <p><i>Температура плавлення.</i> 125-138 °С.</p> <p><i>Стабільність.</i> Стійкий до дії світла та повітря, але може розкладатися при високих температурах.</p>

Кремнію діоксид колоїдний	Антифрикційний агент	<p><i>Опис.</i> Надзвичайно легкий білий порошок, який в тонкому шарі здається напівпрозорим, голубуватим.</p> <p><i>Розчинність.</i> Практично нерозчинний у воді Р, 96% етанолі Р, в розведених розчинах кислот і гідроксидів, лужних металів.</p> <p>Абсорбує незначну кількість води при 25 °С і відносній вологості 90%</p> <p><i>Питома поверхня.</i> 2,42 м<sup>2</sup>/г</p> <p><i>Втрата в масі при висушуванні.</i> Не більше 7,0%</p>
---------------------------	----------------------	--

Для проведення дослідно-промислових випробувань було розроблено точну рецептуру лікарського засобу. Кількісний склад компонентів, необхідний для виробництва дослідної партії, наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Кількісний склад фармацевтичної композиції у формі капсул із вмістом комбінації леводопи та рутину

Речовина	Функція	Маса в одній дозованій формі, мг
Леводопа	Діюча речовина	200
Рутин	Діюча речовина, антиоксидант	50
Крохмаль кукурудзяний	Наповнювач, забезпечує обсяг	140
Лактоза моногідрат	Наповнювач, підсолоджувач	50
Магнію стеарат	Ковзаючий агент	2
Кремнію діоксид колоїдний	Антифрикційний агент	2
Загальна кількість		444

З метою виробництва модельного лікарського засобу на основі леводопи та рутину обрали капсулу розміром «0», яка може вмістити близько 0,95-1,20 грамів матеріалу.

Виробнича рецептура для отримання фармацевтичної композиції у формі капсул із вмістом комбінації леводопи та рутину представлена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Виробнича рецептура для отримання фармацевтичної композиції у формі капсул із вмістом комбінації леводопи та рутину

Сировина	Склад на 1 капсулу	Склад до утворення суміші загальною масою 100 кг
	г	кг
Леводопа	0,200	45,045
Рутин	0,050	11,261
Крохмаль кукурудзяний	0,140	31,532
Лактоза моногідрат	0,050	11,261
Магнію стеарат	0,002	0,450
Кремнію діоксид колоїдний	0,002	0,450
Всього	0,444	100,00

### 3.3 Технологічна схема виробництва фармацевтичної композиції у формі капсул

З метою забезпечення оптимальної організації виробництва та підвищення якості лікарського засобу було розроблено технологічну схему виробництва фармацевтичної композиції у формі капсул на основі комбінації леводопи та рутину.

Технологічна схема відображає послідовність усіх виробничих операцій, від підготовки сировини до отримання готового продукту, та дозволяє візуально представити весь технологічний процес. Наявність такої схеми дозволяє чітко визначити критичні стадії процесу та впровадити ефективну систему контролю якості на всіх етапах виробництва фармацевтичної композиції у формі капсул на основі комбінації леводопи та рутину. Технологічна схема виробництва модельної фармацевтичної композиції на основі леводопи та рутину у формі твердих желатинових капсул представлена на рисунку 3.2.

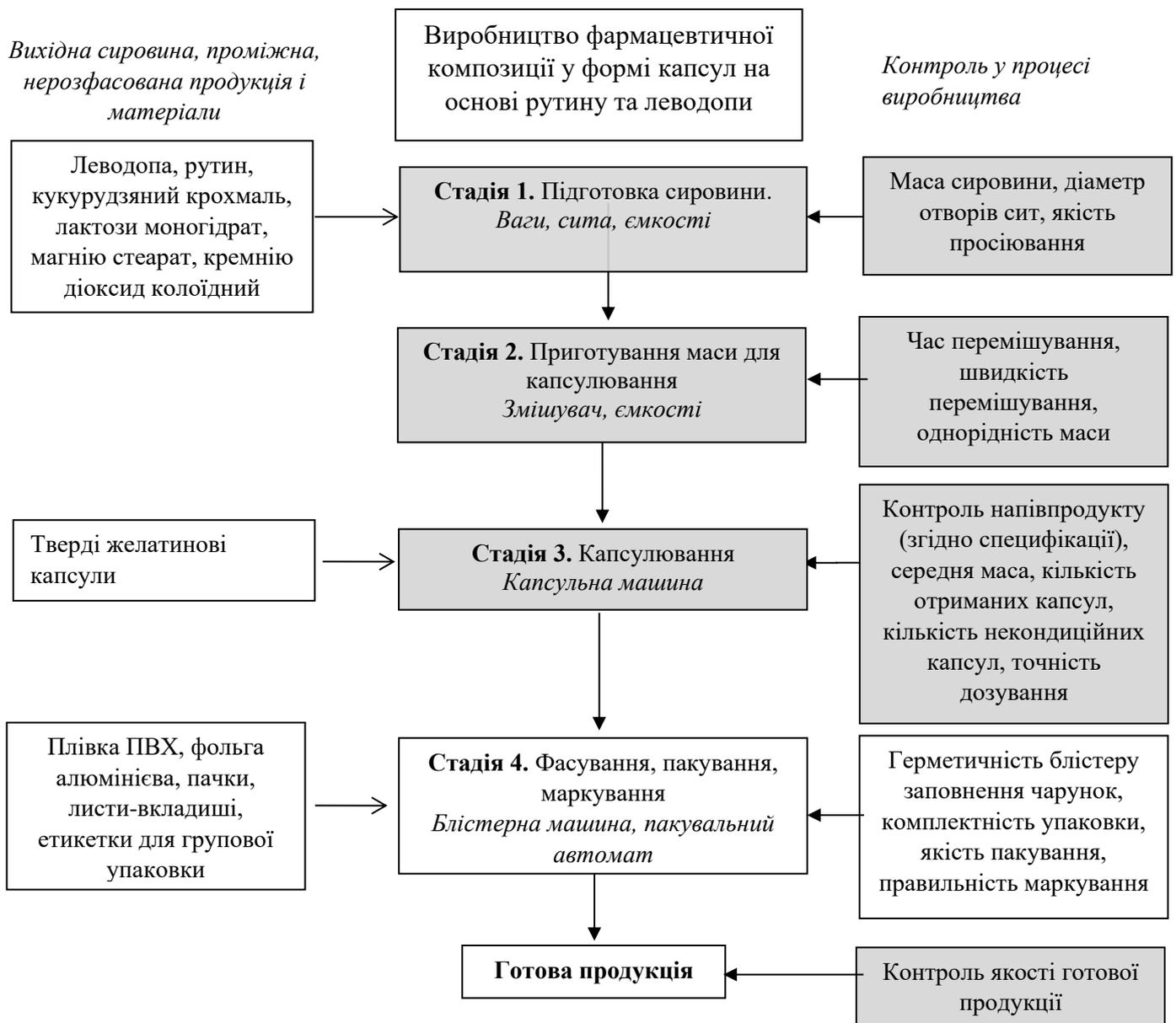


Рисунок 3.2 – Технологічна схема виробництва модельної фармацевтичної композиції на основі рутину у формі твердих желатинових капсул

Технологічний процес складається з чотирьох стадій. Для забезпечення відповідності фармакопейним вимогам щодо якості фармацевтичної композиції у формі капсул на всіх етапах виробництва необхідно здійснювати належний контроль якості проміжного та готового продукту.

### **3.4 Опис технологічного процесу**

Технологічний процес виробництва фармацевтичної композиції на основі леводопи та рутину у формі капсул є складним комплексом взаємопов'язаних стадій, від яких безпосередньо залежить якість кінцевого продукту. Тому запропоновано опис технологічного процесу виготовлення фармацевтичної композиції на основі леводопи та рутину у формі капсул, який розроблено з урахуванням сучасних вимог GMP та може бути реалізований на фармацевтичних підприємствах.

*Стадія 1. Підготовка сировини.* Першим етапом технологічного процесу є точне дозування сировини. Компоненти, які успішно пройшли вхідний контроль якості, зважуються на аналітичних вагах відповідно до рецептурних вимог. Для забезпечення реєстрації та відстежуваності всіх виробничих операцій, результати зважування заносяться до протоколу виробництва. З метою усунення грудок, сторонніх включень та забезпечення однорідності суміші, зважена сировина піддається процесу механічного просіювання. Вибір розміру сита здійснюється згідно з технологічною документацією та залежить від характеристик компонентів. Ефективність процесу просіювання оцінюється шляхом контролю гранулометричного складу отриманого матеріалу. Просіяна сировина, яка відповідає встановленим вимогам, передається на наступний етап виробництва – змішування.

*Стадія 2. Змішування компонентів.* Після ретельного дозування та просіювання, компоненти лікарського засобу подаються на стадію змішування (гомогенізації суміші). Для забезпечення повного та рівномірного перемішування використовується барабанний змішувач. Зважені компоненти

завантажуються в робочу камеру змішувача, яка представляє собою циліндричний барабан, що обертається навколо своєї осі. Завдяки обертальному руху барабана та наявності всередині нього перегородок, забезпечується інтенсивне перемішування матеріалу та утворення однорідної суміші. Після досягнення необхідної однорідності, змішана маса вивантажується з барабана змішувача та транспортується до наступного етапу виробництва.

*Стадія 3. Інкапсуляція.* Процес капсулювання здійснюється у спеціально обладнаному приміщенні класу С, яке забезпечує відповідні виробничі умови. На цій стадії використовується високопродуктивна капсульна машина Robert Bosch GmbH. Щоб уникнути забруднення продукту та забезпечити безпеку персоналу, усі роботи проводяться за умови ввімкненої місцевої витяжної вентиляції, а працівники використовують індивідуальні засоби захисту.

Порожні капсули подаються до машини через приймальний бункер. Спеціальний механізм захоплює певну кількість капсул і орієнтує їх таким чином, щоб відкрита частина була звернена вгору. Орієнтовані капсули передаються на робочу частину машини, де відбуватиметься їхнє заповнення та закриття. Робоча частина машини складається з обертових дисків (обойм), на яких фіксуються капсули. За допомогою вакууму корпуси капсул відділяються від кришок і фіксуються в нижній обоймі. Капсули, які не розкрилися, виявляються за допомогою спеціальних штирів і автоматично відбраковуються.

Суміш діючих та допоміжних речовин, яка отримана на стадії 2, завантажують порційно в бункер пристрою для подачі та дозування. Суміш з головного бункера через сектор вирівнювання потрапляє в обертовий резервуар. Постійне обертання резервуара забезпечує однорідність суміші та полегшує процес дозування. Дозатори періодично занурюються в обертовий резервуар. Завдяки створенню вакууму всередині дозатора, суміш заповнює його об'єм. Після заповнення дозатор піднімається і переміщується над відкритою капсулою. Вакуум відключається, і суміш під дією сили тяжіння

висипається з дозатора в капсулу. Після випорожнення дозатор очищається і знову занурюється в резервуар для наступного циклу дозування. Важливою характеристикою дозаторів є їх точність. Кожен дозатор відмірює строго визначений об'єм суміші, що забезпечує точне дозування лікарського препарату в кожену капсулу.

Після того, як всі капсули заповнені, настає етап їхнього закриття. Закриття капсул відбувається за допомогою спеціального механізму, який складається з двох пластин зі штирями. Ці штирі точно фіксують кришку капсули на корпусі, забезпечуючи герметичність.

Після того, як капсули були заповнені сумішшю діючих та допоміжних речовин і закриті, вони готові до вивантаження з машини. Цей процес відбувається за допомогою спеціального механізму, який оснащений штирями. Штирі, рухаючись знизу вгору, акуратно виштовхують готові капсули з робочої зони машини. Виштовхнуті капсули потрапляють на похилу поверхню (жолоб), по якій вони плавно ковзають до наступного етапу виробництва. Відразу у машині для капсулювання кожна отримана капсула, що потрапляє на автомат, зважується. Якщо вага капсули менше встановленої маси, вона вважається дефектною. Для видалення таких капсул використовується потік стисненого повітря. Спрямований потік повітря піднімає легкі (дефектні) капсули і відносить їх в окремий контейнер для відбракованих капсул. Капсули, які відповідають встановленим параметрам, проходять сортування і направляються до приймальної ємності. Ця ємність може бути різноманітної форми та об'єму залежно від продуктивності обладнання та вимог виробництва.

Після закінчення процесу капсулювання і відбраковування капсул з прийомної ємності відбирають середню пробу для аналізу.

Кожна партія капсул піддається ретельному контролю якості, який здійснюється кваліфікованими спеціалістами. Цей контроль є необхідним для забезпечення того, що всі капсули відповідають встановленим стандартам якості та безпеки. Під час контролю перевіряється безліч параметрів, таких як

зовнішній вигляд капсул (наявність тріщин, деформацій, сторонніх включень), середня маса вмісту (щоб переконатися, що в кожній капсулі міститься необхідна кількість лікарського засобу), а також їх здатність розпадатися і розчинятися у відповідних умовах. Ці характеристики є критично важливими для ефективності та безпеки лікарського препарату. Всі процедури контролю якості проводяться відповідно до чітко встановлених методик та специфікацій. Після проведення всіх необхідних аналізів та вимірювань, фахівці роблять висновок про відповідність партії капсул вимогам якості. Якщо всі показники відповідають нормативам, партія вважається придатною для подальшого використання і транспортується на наступний етап виробництва.

*Стадія 4. Фасування, пакування, маркування.* Капсули завантажуються в спеціальний бункер, звідки автоматично надходять на лінію фасування. Під час формування блістерів здійснюється ретельний контроль якості: перевіряється цілісність блістерів, наявність деформацій капсул, правильність зварювання плівки та фольги. Після формування блістерів вони автоматично по лінії пакування, фасування та маркування укладаються в картонні пачки (первинну упаковку). Перед початком пакування проводиться ретельна перевірка якості самих пачок: вони повинні легко відкриватися і закриватися, а блістери та інструкція повинні вільно розміщуватися всередині. Після цього запускається автоматичний процес пакування блістерів у пачки. На кожну пачку наноситься чітке маркування за допомогою струменевого принтера, яке порівнюється з еталонним зразком. Готові пачки збираються у групи і упаковуються в коробки. На коробки наносяться дати пакування, після чого вони відправляються на карантинне зберігання до отримання результатів контролю якості.

Контроль готової продукції. Заключним етапом виробництва лікарських засобів є контроль якості готової продукції. Відповідно до розроблених специфікацій, відбирається середня проба, яку ретельно аналізують. Перевіряються такі параметри, як зовнішній вигляд, маса, вміст активних речовин, а також проводяться тести на розчинність та розпадання. Якщо

результати аналізу відповідають встановленим нормам, то продукція вважається придатною до використання та отримує сертифікат якості. Після цього її направляють на склад готової продукції, а звідти – до аптек.

### **3.5 Підбір обладнання для процесу промислового виробництва фармацевтичної композиції у формі капсул**

Для здійснення технологічного процесу виробництва фармацевтичної композиції на основі комбінації леводопи та рутину у формі капсул було здійснено підбір технологічного обладнання відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP) [100, 101]. Нижче наведено зображення, опис та технічні характеристики обраного обладнання, яке призначене для процесу виготовлення фармацевтичної композиції на основі комбінації леводопи та рутину у формі капсул.

Оскільки зважування фармацевтичної продукції є однією з основних операцій, яка забезпечує дотримання нормативних стандартів і високу якість кінцевого лікарського засобу, правильний вибір ваг для зважування вихідної сировини є надзвичайно важливим. Для зважування усіх компонентів фармацевтичної композиції було рекомендовано використання ваг Nemesis HSC350 серії “S” (Nemesis, Італія), які показані на рисунку 3.3.



Рисунок 3.3 – Зовнішній вигляд ваг Nemesis HSC350

Опис. Ваги Nemesis HSC350 є професійними вагами високої точності, які забезпечують отримання точних і відтворюваних результатів зважування в умовах виробництва. Автоматичне внутрішнє калібрування забезпечує стабільну якість роботи і точність вимірювань. Функціональні можливості ваг включають стандартне зважування або відсоткове зважування (відносно заданого стандарту), дозування, статистичний аналіз серії зважувань, підсумовування, тарування, індикацію стабільності показників, контроль допусків, обмеження доступу до налаштувань через пароль, а також підтримку зовнішнього модуля для вимірювання температури, вологості та атмосферного тиску для контролю умов вимірювання. Крім того, передбачено обчислення поправки на зважування повітря при використанні спеціального набору гирь, а також електронний рівень з підказками для налаштування ваг

за рівнем [100]. Технічні характеристики ваг Nemesis HSC350 наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Технічні характеристики ваг Nemesis HSC350

<b>Характеристики</b>	<b>Значення</b>
<b>Продукт</b>	
Максимальна вага	150 кг / 300 кг / 600 кг
Похибка зважування “e”	0,05 кг / 0,1 кг / 0,2 кг
Максимальна ширина продукту	до 1600 мм
Максимальна продуктивність	до 6000 г за хвилину
<b>Параметри системи</b>	
Електроживлення	230В
Висота машини	500 – 1400 мм
Робоча температура	0 – 40С
Рівень захисту від пилу та вологи	IP54 (IP68)
Тип конвеєру	стрічковий
Панель керування	дисплей з клавіатурою
<b>Опції</b>	
Підключення	RS232, Ethernet, USB
Відбраковка	Вбудований пневматичний виштовхувач, автоматична корекція зворотньої подачі
Статистика і звіти	Програма на ПК STAT350, вбудований принтер звітів.
Панель керування	7 чи 10 дюймовий сенсорний дисплей

З метою просіювання діючих та допоміжних порошкоподібних речовин і забезпечення ефективного поділу на фракції однакових частинок

рекомендується використовувати вібраційне сито. Пропонується застосування вібраційного сита НК GYRA 2000 (НК GYRA 2000) (НК Technologies, США), яке зображено на рисунку 3.4.



Рисунок 3.4 – Зовнішній вигляд вібросита НК GYRA 2000

Опис. Вібраційне сито НК GYRA 2000 можна використовувати для сортування фармацевтичної сировини, видалення дрібних частинок або відділення рідини від твердої речовини. Унікальна конструкція вібросита для додаткового застосування ультразвукової вібрації перевершує пропускну здатність сита конкурентних установок. Ультразвукова вібрація може бути застосована як модифікована конверсія на більшості конкурентоспроможних вібраційних сит, сит і сит стандартних розмірів [100].

Вібросито сконструйоване з мінімальною кількістю деталей, що зношуються, щоб технічне обслуговування було нечастим і легким завданням. Мінімальний контакт частин дозволяє швидко та легко очищати або змінювати екран.

Вібраційне сито та просіювачі з дрібною сіткою НК ідеально підходять для перевірок і забезпечують постійний високоякісний продукт щоразу,

видаляючи забруднювачі великого розміру з вашої виробничої партії. Вібросито НК GYRA 2000, на відміну від традиційних круглих ситових сепараторів, не має зазорів між ситами та стінками рами. Цей роторний вібраційний грохот, який використовується для сортування порошкоподібних матеріалів, застосовує вертикальний вібраційний двигун як джерело вібрації. Двигун оснащений ексцентричними блоками як на верхній, так і на нижній частинах. Ексцентричні блоки забезпечують тривимірний рух, включаючи горизонтальний, вертикальний та похилий рухи. Регулювання фазових кутів верхнього і нижнього ексцентричних блоків дозволяє змінювати траєкторію руху матеріалу на екрані, забезпечуючи оптимальну продуктивність сортування. Тривимірний вібраційний рух та автоматична система очищення від засмічень значно зменшують ймовірність блокування екрану.

Це вібросито дозволяє налаштувати процес сортування на різні фракції, що дає можливість обробляти від двох до семи фракцій. До переваг обладнання відноситься тривалий термін експлуатації, низьке енергоспоживання, мінімальні витрати на технічне обслуговування, висока ефективність, низький рівень шуму та відмінні екологічні характеристики. Основні технічні характеристики вібраційного сита НК GYRA 2000 представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Технічні характеристики вібросита НК GYRA 2000 [136]

Матеріал обладнання	Нержавіюча сталь AISI 304
Маса обладнання, кг	200
Габаритні розміри, мм	700×690×980
Матеріал сит	Нержавіюча сталь AISI 304
Кількість фракцій розділення	7
Діаметр отворів сит, мм	2,00±0,05; 1,00±0,05; 0,15±0,02; 0,092±0,010
Продуктивність, кг/год	100-400
Ступінь захисту електродвигуна	IP68/ IP54
Напруга живлення мережі, В	380

На стадії 2 для отримання капсульної маси необхідно змішування діючих та допоміжних речовин. Для цього процесу запропоновано використання змішувача KoneSlid 7000 від компанії Amixon (Німеччина), зовнішній вигляд якого представлено на рисунку 3.5.



Рисунок 3.5 – Зовнішній вигляд змішувача KoneSlid 7000

Опис. Промисловий змішувач KoneSlid 7000 для приготування капсульної маси призначений для рівномірного змішування порошкоподібних інгредієнтів, забезпечуючи високу однорідність суміші. Завдяки інноваційному дизайну, змішувач простий в експлуатації та обслуговуванні, що забезпечує надійність і ефективність у виробничому процесі. Це обладнання підходить для великих фармацевтичних підприємств завдяки своїй витривалості, точності і здатності працювати з великими обсягами матеріалів. Змішувач оснащений системою контролю за процесом, що дозволяє запобігти перевантаженню та автоматично регулювати робочі параметри для досягнення оптимального результату [100]. Основні технічні характеристики змішувача KoneSlid 7000 представлені нижче (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6 – Технічні характеристики змішувача KoneSlid 7000

№	Найменування показників	Значення
1.	Кількість компонентів, що змішуються	4
2.	Продуктивність, м <sup>3</sup> /год	0,15-0,3*
3.	Об'єм ємності, л	
	-робочий	450
	-повний	820
4.	Установлена потужність, кВт	1,1
5.	Число обертів мішалки, об/хв	750
6.	Габаритні розміри, мм, не більше	
	– довжина	700
	– ширина	770
	– висота	1450
7.	Маса, кг, не більше	150

На стадії інкапсулювання пропонується використання автоматичної машини для наповнення капсул Maxicaps MCS 100 (F Plus Healthcare Technologies Pvt. Ltd, Німеччина), яка зображена на рисунку 3.6.



Рисунок 3.6 – Зовнішній вигляд автоматичної машини для наповнення капсул Maxicaps MCS 100

Опис. Автоматична машина для наповнення капсул Maxicaps MCS 100 пропонує одну з найбільших швидкостей наповнення капсул, до 150 000 капсул на годину для порошку, піддонів і таблеток. Він забезпечує можливість мікродозування до 15 мг з точністю  $\pm 2$  мг залежно від характеристик рецептури та характеристик потоку.

Дана установка призначена для дозування порошків, пелет та гранул, а також може наповнювати одну капсулу шістьма різними продуктами. Інноваційний дизайн обладнання спрощує його використання та обслуговування. Ця машина є надійною, легкою в експлуатації та підходить для великих фармацевтичних підприємств завдяки своїй високій довговічності та точності дозування при наповненні капсул. У разі виникнення неполадок під час виробництва, таких як відсутність капсул або сировини, або при перевантаженні, система Safety Sensing System автоматично вимикає машину [136].

Технічні характеристики капсульної машини Maxicaps MCS 100 представлені нижче (таблиця 3.7).

Таблиця 3.7 – Технічні характеристики автоматичної капсульної машини Maxicaps MCS 100

Матеріал конструкції	Нержавіюча сталь AISI 316
Габаритні розміри, мм	2050×1758×2308
Маса, кг	1480
Потужність	380/220ВТ 50Гц
Повна потужність	5,5 кВт
Кількість сегментних отворів	9
Робоча температура	21 градус ±3 градуси
Відносна вологість робочого середовища	40-55%
Обсяг вихлопу	300м <sup>3</sup> /год
Особлива функція	Пристрій для наповнення пелет можна додати; функція збору порошку (частина порошку, що наповнюється, збирається іншим трубопроводом і може бути знову додана до наповнення бункера без дезінфекції та стерилізації)
Система контролю	Безступінчате регулювання швидкості зі змінною частотою, управління ПЛК
Матеріал	Деталі, які безпосередньо контактують з капсулами та фармацевтичними препаратами, виготовлені з високоякісної нержавіючої сталі

З метою пакування капсул у первинну упаковку пропонується використання блістерно-картонажної лінії NomaPACK DNP 250 (iXAPACK, Франція), яка представлена на рисунку 3.7.



Рисунок 3.7 – Зовнішній вигляд блістерно-картонажної лінії NomaPACK DNP 250

Опис. Роботизована блістерно-картонажна лінія NomaPACK DNP 250 дозволяє одночасно виконувати дві операції: блістерне термоформування та упаковку в картонні коробки. Це обладнання забезпечує високу ефективність пакування капсул у первинну та вторинну упаковку, дотримуючись найсучасніших ергономічних стандартів та вимог належної виробничої практики. Технічні характеристики блістерно-картонажної лінії NomaPACK DNP 250 представлені в таблиці 3.8 [136].

Таблиця 3.8 – Технічні характеристики блістерно-картонажної лінії NomaPACK DNP 250

Габаритні розміри обладнання, мм	4 500×1 830×1 750
Конструкція	Балконна
Довжина лінії, м	20
Матеріал	Нержавіюча сталь AISI 316
Маса, кг	4200
Напруга живлення мережі, Гц	220 В – 60

<b>Блістерна секція</b>	
Глибина формування блістера, мм	15
Механічна швидкість, циклів/хв	100
Продуктивність, блістерів/хв	720
Ширина блістера, мм	50 – 86
Довжина блістера, мм	80 – 140
<b>Картонажна секція</b>	
Продуктивність, пачок/хв	700
Ширина пачки, мм	45 – 80
Довжина пачки, мм	26 – 90
Висота пачки, мм	65 – 100

Для упаковки пачок у групову упаковку запропоновано використання пакувального автомату Richpacking-Zhuanghe-260W (Richpacking GmbH, Німеччина), яка зображена на рисунку 3.8.



Рисунок 3.8 – Зовнішній вигляд пакувального автомату Richpacking-Zhuanghe-260W

Опис: У компактному пакувальному автоматі Richpacking-Zhuanghe-260W інтегровані всі функції для пакування в коробки з бічним завантаженням. Це ідеальний варіант для обмежених просторів на кінцевих етапах лінії. Балконна конструкція цієї системи забезпечує легкий доступ до

всіх її частин з обох боків, що спрощує процес очищення та обслуговування. Автомат також демонструє гнучкість у роботі з різноманітними картонними упаковками - як окремими, так і груповими коробками.

Особлива увага приділена ергономічному розташуванню компонентів: всі основні вузли доступні для оператора, а горизонтальний магазин для пачок дозволяє зручно завантажувати плоскі пачки вручну прямо з рівня підлоги. Зміна форматів займає всього кілька хвилин і не потребує інструментів. Автомат оснащений 6-осьовим роботизованим пристроєм для автоматичного навантаження коробок на палети відповідно до попередньо запрограмованої схеми, яка зберігається в панелі управління [100]. Технічні характеристики пакувального автомату Richpacking-Zhuanghe-260W наведені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 – Технічні характеристики пакувального автомату Richpacking-Zhuanghe-260W

Тип конструкції	Балконний
Матеріал конструкції	Нержавіюча сталь AISI 314
Габаритні розміри, мм	4500×2560×2450
Маса, кг	1450
Продуктивність, коробок/хв	100
Тип коробок	Контейнерні та/або картонні
Тип заклеювання	Термоклей
Розміри коробки, мм	мін. 330×430×170; макс. 780×580×680
Напруга живлення мережі, Гц	220 В

Усе обладнання було обрано відповідно до вимог GMP. На виробництві його слід розміщувати, експлуатувати та обслуговувати тільки за призначенням, щоб уникнути будь-яких ризиків, які можуть вплинути на якість модельного лікарського засобу на будь-якому етапі технологічного процесу.

### **3.6 Оцінка ризиків для якості фармацевтичної композиції у формі капсул під час процесу промислового виробництва**

Оцінка ризиків є ключовим елементом у виробництві лікарських засобів. Вона дозволяє виявити потенційні загрози якості продукції на всіх етапах виробничого процесу отримання лікарських засобів. За допомогою спеціальних методологічних підходів можна визначити причини, які можуть призвести до проблем, та розробити заходи для їх усунення. Це дозволяє забезпечити відповідність кінцевого продукту всім необхідним стандартам якості та безпеки.

Для оцінки ризиків, пов'язаних з виробництвом фармацевтичної композиції на основі рутину та леводопи у формі капсул, було проведено аналіз за допомогою діаграми Ішикави (рис. 3.9).

Діаграма дозволяє візуально простежити шлях від потенційних причин до наслідків, які можуть виникнути під час виробництва, та які можуть призвести до проблем з якістю кінцевого продукту.

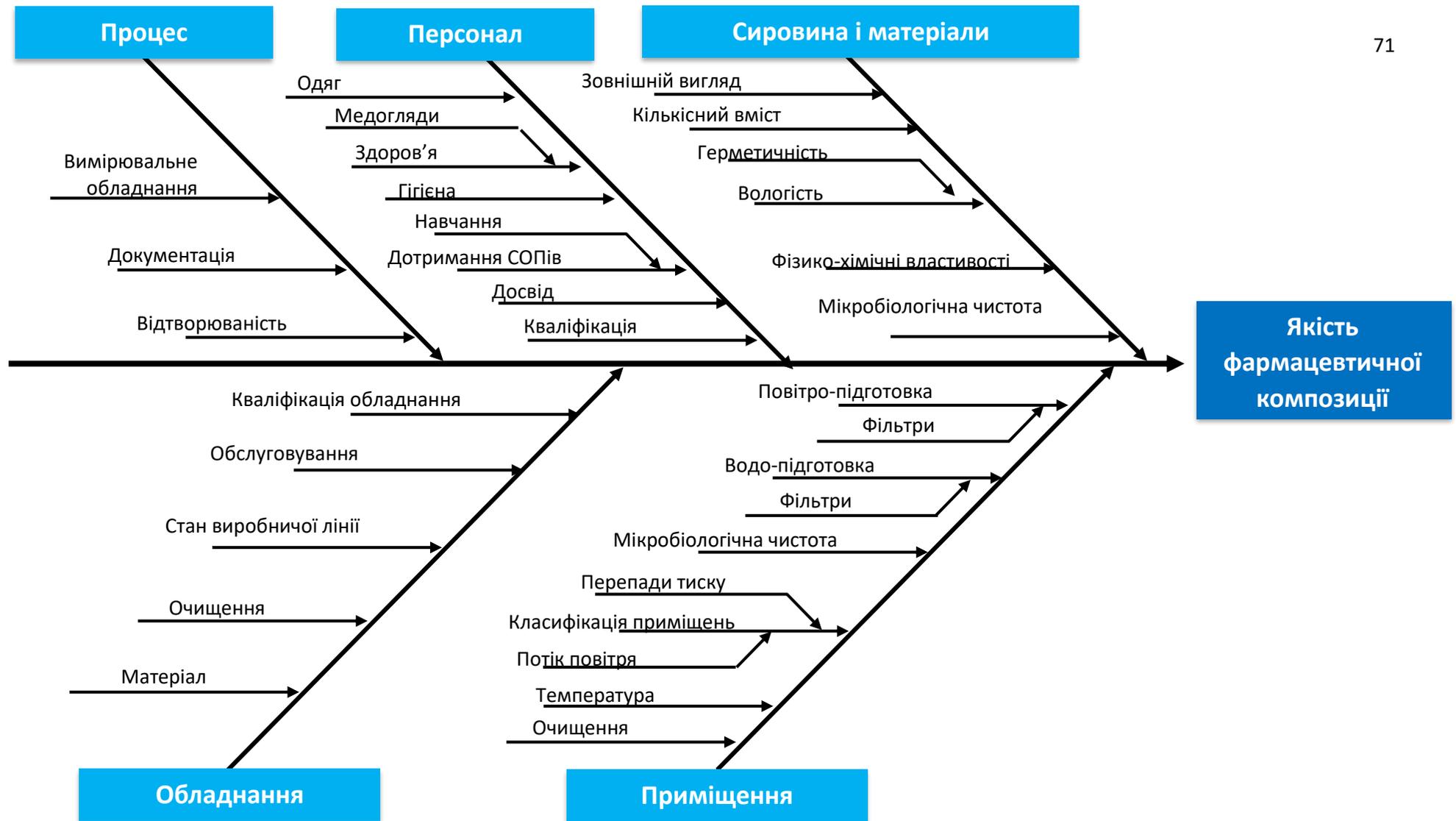


Рисунок 3.9 – Причинно-наслідкова діаграма Ішикави для оцінки ризиків для якості під час процесу виробництва фармацевтичної композиції у формі капсул на основі комбінації рутину та леводопи

Згідно із представленою діаграмою доведено, що основними факторами, які можуть впливати на якість виробництва фармацевтичної композиції у формі капсул на основі комбінації рутину та леводопи, можна вважати:

1. Персонал. Недостатня кваліфікація персоналу або нечітке розподілення обов'язків можуть призвести до значних ризиків для якості готової продукції. Тому важливо забезпечити, щоб всі співробітники, які беруть участь у виробництві капсул, мали необхідні знання та досвід, а також дотримувалися встановлених стандартів GMP [102, 105].

2. Матеріал. Для забезпечення високої якості лікарського засобу необхідно проводити суворий вхідний контроль кожної партії сировини та матеріалів, оскільки будь-які відхилення від встановлених норм можуть негативно вплинути на кінцевий продукт. Правильне зберігання сировини та матеріалів є не менш важливим, ніж їх вхідний контроль, оскільки неправильні умови можуть призвести до зміни їх якості [103, 104].

3. Процес. Виробництво лікарського засобу має здійснюватися суворо відповідно до затверджених стандартних операційних процедур (СОП), з ретельним контролем усіх параметрів процесу. Кожен етап виробництва повинен бути детально задокументований і виконаний згідно з чітко визначеними методиками, що забезпечує високу повторюваність результатів [103, 104].

4. Обладнання. Розміщення та експлуатація обладнання повинні відповідати його призначенню та забезпечувати безпеку та ефективність виробничого процесу. Обладнання має бути встановлене та налаштоване таким чином, щоб мінімізувати ризик контамінації та забезпечити високу точність виконання операцій. Регулярне очищення та дезінфекція обладнання є необхідною умовою для запобігання мікробіологічної контамінації та забезпечення якості продукції. Матеріали, з яких виготовлені деталі обладнання, що контактують з продуктом, повинні бути хімічно інертними, щоб уникнути взаємодії з продуктом та забезпечити його чистоту. Вибір

матеріалів для обладнання повинен здійснюватися з урахуванням їх стійкості до дезінфектантів та агресивних середовищ [102, 105].

5. Навколишнє середовище. Для забезпечення високої якості лікарських засобів виробничі приміщення повинні відповідати встановленим нормам щодо чистоти. Це означає, що всі параметри навколишнього середовища, такі як температура, вологість та тиск повітря, повинні бути строго контрольованими. Крім того, необхідно вживати всіх необхідних заходів для запобігання проникненню сторонніх частинок, мікроорганізмів та інших забруднень у виробничі зони. Тільки за таких умов можна гарантувати, що лікарські засоби будуть виготовлені з дотриманням усіх вимог якості та безпеки [102, 105].

### Висновки до розділу 3

Згідно з вимогами належної виробничої практики, був розроблений ескізний проєкт виробництва фармацевтичної композиції на основі комбінації леводопи та рутину у формі капсул. Наведено характеристики і переваги лікарської форми тверді желатинові капсули. Розроблено якісний та кількісний склад для отримання фармацевтичної композиції у формі капсул.

Запропоновано технологічну схему виробництва лікарського засобу на основі комбінації леводопи та рутину у формі капсул, яка містить інформацію про вихідну сировину, проміжні продукти і матеріали, що використовуються в процесі виготовлення, визначено критичні стадії. Детально описано технологічний процес виробництва фармацевтичної композиції у вигляді капсул і проведено підбір відповідного обладнання для кожної стадії.

Для оцінки та аналізу можливих ризиків, які можуть виникнути під час промислового виробництва фармацевтичної композиції у формі капсул, була розроблена діаграма Ішикави, яка наочно ілюструє причинно-наслідкові зв'язки між якістю готової продукції та факторами, що можуть впливати на неї.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Хвороба Паркінсона є однією з найбільш поширених нейродегенеративних розладів. Патогенез даного захворювання пов'язаний із нестачею дофаміну, нейромедіатора, що контролює м'язову активність. Основним методом лікування є замісна терапія леводопою, яка в організмі перетворюється на дофамін. Однак обидві ці сполуки схильні до окиснення до того, як вони зможуть виконати свою функцію, що створює необхідність запобігання цьому процесу. Для попередження окиснення леводопи і дофаміну доцільно застосовувати антиоксиданти, зокрема сполуки поліфенольної природи. Одними з відомих представників цієї групи є фенол флороглюцинол та флавоноїд рутин. Зокрема, їх приваблює низька токсичність та здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

2. Експериментально підтверджено антиоксидантну активність рутину та флороглюцинолу по відношенню до процесу окиснення дофаміну. При концентрації 25 мкМ рутин зменшує швидкість окиснення дофаміну в 1,23 раза, а при 100 мкМ – у 2,20 раза. Флороглюцинол, у свою чергу, у концентрації 25 мкМ знижує швидкість окиснення дофаміну в 1,19 раза, а при 100 мкМ – у 1,67 раза. Рутин продемонстрував більш виражену здатність інгібувати окиснення дофаміну порівняно з флороглюцинолом, тому перевагу варто надати рутину як активному фармацевтичному інгредієнту для розробки фармацевтичної композиції для фармакотерапії хвороби Паркінсона.

3. Згідно з вимогами належної виробничої практики, був розроблений ескізний проєкт виробництва фармацевтичної композиції на основі комбінації леводопи та рутину у формі капсул. Запропоновано технологічну схему виробництва, визначено критичні стадії та описано технологічний процес. Підібрано технологічне обладнання для виробництва фармацевтичної композиції. Розроблено діаграму Ішикави, яка наочно ілюструє причинно-наслідкові зв'язки між якістю готової продукції та факторами, що можуть впливати на неї.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Dugger, B. N., & Dickson, D. W. (2017). Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(7), a028035. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028035>
2. Mantovani, E., Martini, A., Dinoto, A., Zucchella, C., Ferrari, S., Mariotto, S., Tinazzi, M., & Tamburin, S. (2024). Biomarkers for cognitive impairment in alpha-synucleinopathies: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *NPJ Parkinson's disease*, 10(1), 211. <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00823-x>
3. Mitra S. (2024). Special Issue 'Advances in Neurodegenerative Diseases Research and Therapy 2.0'. *International journal of molecular sciences*, 25(9), 4709. <https://doi.org/10.3390/ijms25094709>
4. Franco, G., Lazzeri, G., & Di Fonzo, A. (2022). Parkinsonism and ataxia. *Journal of the Neurological Sciences*, 433, 120020. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120020>.
5. Grotewold, N., & Albin, R. L. (2024). Update: Protective and risk factors for Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*, 125, 107026. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.107026>
6. Severiano E Sousa, C., Alarcão, J., Pavão Martins, I., & Ferreira, J. J. (2022). Frequency of dementia in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*, 432, 120077. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120077>
7. Karkos J. (2004). Immuntherapie der Alzheimer-Krankheit. Experimentelle Untersuchungsergebnisse und Behandlungsperspektiven [Immunotherapy of Alzheimer's disease. Results of experimental investigations and treatment of perspectives]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 72(4), 204–219. <https://doi.org/10.1055/s-2004-818390>
8. Atalar, M. S., Oguz, O., & Genc, G. (2023). Hypokinetic Dysarthria in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*, 57(2), 163–170. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2023.29560>

9. Hayes M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American journal of medicine*, 132(7), 802–807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
10. Crotty, G. F., & Schwarzschild, M. A. (2020). Chasing Protection in Parkinson's Disease: Does Exercise Reduce Risk and Progression?. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 186. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00186>
11. Cheslow, L., Snook, A. E., & Waldman, S. A. (2024). Biomarkers for Managing Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules*, 14(4), 398. <https://doi.org/10.3390/biom14040398>
12. Cooray, R., Gupta, V., & Suphioglu, C. (2020). Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Molecular neurobiology*, 57(11), 4878–4890. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6>
13. Saad, J. F., & Saad, F. A. (2023). Gene Therapy for Alzheimer and Parkinson Diseases. *Current gene therapy*, 23(3), 163–169. <https://doi.org/10.2174/1566523223666230419101023>
14. Klopstock, T., Tricta, F., Neumayr, L., Karin, I., Zorzi, G., Fradette, C., Kmieć, T., Büchner, B., Steele, H. E., Horvath, R., Chinnery, P. F., Basu, A., Küpper, C., Neuhofer, C., Kálmán, B., Dušek, P., Yapici, Z., Wilson, I., Zhao, F., Zibordi, F., ... Vichinsky, E. (2019). Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *The Lancet. Neurology*, 18(7), 631–642. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30142-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30142-5)
15. Devos, D., Labreuche, J., Rascol, O., Corvol, J. C., Duhamel, A., Guyon Delannoy, P., Poewe, W., Compta, Y., Pavese, N., Růžička, E., Dušek, P., Post, B., Bloem, B. R., Berg, D., Maetzler, W., Otto, M., Habert, M. O., Lehericy, S., Ferreira, J., Dodel, R., ... FAIRPARK-II Study Group (2022). Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease. *The New England journal of medicine*, 387(22), 2045–2055. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209254>

16. Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, *20*(5), 385–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
17. Surmeier, D. J., Zhai, S., Cui, Q., & Simmons, D. V. (2023). Rethinking the Network Determinants of Motor Disability in Parkinson's Disease. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, *15*, 1186484. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2023.1186484>.
18. Hanagasi, H. A., Tufekcioglu, Z., & Emre, M. (2017). Dementia in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, *374*, 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.012>
19. Jost, S. T., Aloui, S., Evans, J., Ashkan, K., Sauerbier, A., Rizos, A., Dafsari, H. S. (2024). Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Network Open*, *7*(1), e2352177. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.52177>
20. Luca, A., Nicoletti, A., Mostile, G., & Zappia, M. (2019). The Parkinsonian Personality: More Than Just a "Trait". *Frontiers in neurology*, *9*, 1191. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01191>
21. Dorsey, E. R., Zafar, M., Lettenberger, S. E., Pawlik, M. E., Kinell, D., Frissen, M., Schneider, R. B., Kieburtz, K., Tanner, C. M., De Miranda, B. R., Goldman, S. M., & Bloem, B. R. (2023). Trichloroethylene: An Invisible Cause of Parkinson's Disease?. *Journal of Parkinson's disease*, *13*(2), 203–218. <https://doi.org/10.3233/JPD-225047>
22. Chen, S., Liu, H., Zhang, J., Zhou, B., He, X., Wang, T., & Wang, C. (2023). Dietary rutin improves breast meat quality in heat-stressed broilers and protects mitochondria from oxidative attack via the AMPK/PINK1-Parkin pathway. *Journal of the science of food and agriculture*, *103*(5), 2367–2377. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12431>
23. Sies H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*, *4*, 180–183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>

24. Subramaniam, S. R., & Chesselet, M. F. (2013). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*, 106-107, 17–32. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.004>
25. Zuo, L., & Motherwell, M. S. (2013). The impact of reactive oxygen species and genetic mitochondrial mutations in Parkinson's disease. *Gene*, 532(1), 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.07.085>
26. Wang, Y., Cheng, H., Wang, T., Zhang, K., Zhang, Y., & Kang, X. (2023). Oxidative Stress in Intervertebral Disc Degeneration: Molecular Mechanisms, Pathogenesis and Treatment. *Cell Proliferation*, 56(9), e13448. <https://doi.org/10.1111/cpr.13448>.
27. Morales-Martínez, A., Martínez-Gómez, P. A., Martínez-Fong, D., Villegas-Rojas, M. M., Pérez-Severiano, F., Del Toro-Colín, M. A., Soto-Rojas, L. O. (2022). Oxidative Stress and Mitochondrial Complex I Dysfunction Correlate with Neurodegeneration in an  $\alpha$ -Synucleinopathy Animal Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11394. <https://doi.org/10.3390/ijms231911394>
28. Chen, W. M., Chiang, J. C., Shang, Z., Palchik, G., Newman, C., Zhang, Y., Chen, B. P. (2023). DNA-PKcs and ATM Modulate Mitochondrial ADP-ATP Exchange as an Oxidative Stress Checkpoint Mechanism. *The EMBO Journal*, 42(6), e112094. <https://doi.org/10.15252/emboj.2022112094>
29. Prajjwal, P., Flores Sanga, H. S., Acharya, K., Tango, T., John, J., Rodriguez, R. S. C., Dheyaa Marsool Marsool, M., Sulaimanov, M., Ahmed, A., & Hussin, O. A. (2023). Parkinson's disease updates: Addressing the pathophysiology, risk factors, genetics, diagnosis, along with the medical and surgical treatment. *Annals of medicine and surgery (2012)*, 85(10), 4887–4902. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001142>
30. Srivastava, A., Tomar, B., Sharma, D., & Rath, S. K. (2023). Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress: Role in Chronic Kidney Disease. *Life Sciences*, 319, 121432. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121432>.

31. Jiang, Y., Li, Q., Wang, Y., Jin, J., Wei, W., Zhang, Y., & Yang, H. (2023). Polyester Microplastic Fibers Induce Mitochondrial Damage, Apoptosis and Oxidative Stress in *Daphnia carinata*, Accompanied by Changes in Apoptotic and Ferroptosis Pathway. *Aquatic Toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, 263, 106690. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2023.106690>
32. Nemade, D., Subramanian, T., & Shivkumar, V. (2021). An Update on Medical and Surgical Treatments of Parkinson's Disease. *Aging and disease*, 12(4), 1021–1035. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.1225>
33. Li, J. X., Tian, R., & Lu, N. (2023). Quercetin Attenuates Vascular Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Mice by Inhibiting Myeloperoxidase and NADPH Oxidase Function. *Chemical Research in Toxicology*, 36(2), 260–269. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00334>
34. Chhetri, J. K., Mei, S., Wang, C., & Chan, P. (2023). New horizons in Parkinson's disease in older populations. *Age and ageing*, 52(10), afad186. <https://doi.org/10.1093/ageing/afad186>
35. Fereshtehnejad, S. M., Zeighami, Y., Dagher, A., & Postuma, R. B. (2017). Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain : a journal of neurology*, 140(7), 1959–1976. <https://doi.org/10.1093/brain/awx118>
36. Fullard, M. E., Tran, B., Xie, S. X., Toledo, J. B., Scordia, C., Linder, C., Purri, R., Weintraub, D., Duda, J. E., Chahine, L. M., & Morley, J. F. (2016). Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 25, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.013>
37. Höglinger, G. U., Adler, C. H., Berg, D., Klein, C., Outeiro, T. F., Poewe, W., Postuma, R., Stoessl, A. J., & Lang, A. E. (2024). A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. *The Lancet. Neurology*, 23(2), 191–204. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00404-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00404-0)
38. Berg, D., Lang, A. E., Postuma, R. B., Maetzler, W., Deuschl, G., Gasser, T., Siderowf, A., Schapira, A. H., Oertel, W., Obeso, J. A., Olanow, C. W., Poewe,

W., & Stern, M. (2013). Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *The Lancet. Neurology*, *12*(5), 514–524. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70047-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70047-4)

39. Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *25*(15), 2649–2653. <https://doi.org/10.1002/mds.23429>

40. Reichmann, H., & Emre, M. (2012). Optimizing levodopa therapy to treat wearing-off symptoms in Parkinson's disease: focus on levodopa/carbidopa/entacapone. *Expert review of neurotherapeutics*, *12*(2), 119–131. <https://doi.org/10.1586/ern.11.203>

41. Ferraiolo, M., & Hermans, E. (2023). The complex molecular pharmacology of the dopamine D2 receptor: Implications for pramipexole, ropinirole, and rotigotine. *Pharmacology & therapeutics*, *245*, 108392. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108392>

42. Fung, V. S., Herawati, L., Wan, Y., Movement Disorder Society of Australia Clinical Research and Trials Group, & QUEST-AP Study Group (2009). Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *24*(1), 25–31. <https://doi.org/10.1002/mds.21878>

43. Salamon, A., Zádori, D., Szpisjak, L., Klivényi, P., & Vécsei, L. (2022). What is the impact of catechol-O-methyltransferase (COMT) on Parkinson's disease treatment?. *Expert opinion on pharmacotherapy*, *23*(10), 1123–1128. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2060738>

44. Grabska-Kobyłecka, I., Szpakowski, P., Król, A., Książek-Winiarek, D., Kobyłecki, A., Głabiński, A., & Nowak, D. (2023). Polyphenols and Their Impact on the Prevention of Neurodegenerative Diseases and Development. *Nutrients*, *15*(15), 3454. <https://doi.org/10.3390/nu15153454>

45. di Biase, L., Pecoraro, P. M., Carbone, S. P., Caminiti, M. L., & Di Lazzaro, V. (2023). Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: An

Overview on Pathophysiology, Clinical Manifestations, Therapy Management Strategies and Future Directions. *Journal of Clinical Medicine*, 12(13), 4427.

<https://doi.org/10.3390/jcm12134427>

46. Pandareesh, M. D., Mythri, R. B., & Srinivas Bharath, M. M. (2015). Bioavailability of dietary polyphenols: Factors contributing to their clinical application in CNS diseases. *Neurochemistry international*, 89, 198–208.

<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.003>

47. El Oirdi M. (2024). Harnessing the Power of Polyphenols: A New Frontier in Disease Prevention and Therapy. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(6),

692. <https://doi.org/10.3390/ph17060692>

48. Rudrapal, M., Khairnar, S. J., Khan, J., Dukhyil, A. B., Ansari, M. A., Alomary, M. N., Alshabrmi, F. M., Palai, S., Deb, P. K., & Devi, R. (2022). Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights Into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action. *Frontiers in pharmacology*, 13, 806470.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.806470>

49. Wu, X., Wang, J., Li, B., Gong, M., Cao, C., Song, L., ... Li, Y. (2023). Chlorogenic Acid, Rutin, and Quercetin from *Lysimachia christinae* Alleviate Triptolide-Induced Multi-Organ Injury in vivo by Modulating Immunity and AKT/mTOR Signal Pathway to Inhibit Ferroptosis and Apoptosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 467, 116479.

<https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116479>

50. Ding, H., Li, Y., Zhao, C., Yang, Y., Xiong, C., Zhang, D., Wang, X. (2022). Rutin Supplementation Reduces Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis of Mammary Gland in Sheep During the Transition Period. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 907299.

<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.907299>

51. Riveros, A. J., & Gronenberg, W. (2022). The flavonoid rutin protects the bumble bee *Bombus impatiens* against cognitive impairment by imidacloprid and fipronil. *The Journal of experimental biology*, 225(17), jeb244526.

<https://doi.org/10.1242/jeb.244526>

52. Li, X., Zhang, T., Kang, L., Xin, R., Sun, M., Chen, Q., Lin, Z. (2023). Apoptotic Caspase-7 Activation Inhibits Non-Canonical Pyroptosis by GSDMB Cleavage. *Cell Death and Differentiation*, 30(9), 2120–2134. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01211-3>
53. de Jesus, L. B., Frota, A. F., de Araújo, F. M., Jesus, R. L. C., Costa, M. F. D., de Vasconcelos, D. F. S. A., Gois, M. B., Baccan, G. C., da Silva, V. D. A., & Costa, S. L. (2024). Effect of the Flavonoid Rutin on the Modulation of the Myenteric Plexuses in an Experimental Model of Parkinson's Disease. *International journal of molecular sciences*, 25(2), 1037. <https://doi.org/10.3390/ijms25021037>
54. Ahmed, O. M., Elkomy, M. H., Fahim, H. I., Ashour, M. B., Naguib, I. A., Alghamdi, B. S., ... Ahmed, N. A. (2022). Rutin and Quercetin Counter Doxorubicin-Induced Liver Toxicity in Wistar Rats via Their Modulatory Effects on Inflammation, Oxidative Stress, Apoptosis, and Nrf2. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2710607. <https://doi.org/10.1155/2022/2710607>
55. Mechchate, H., Es-Safi, I., Haddad, H., Bekkari, H., Grafov, A., & Bousta, D. (2021). Combination of Catechin, Epicatechin, and Rutin: Optimization of a Novel Complete Antidiabetic Formulation Using a Mixture Design Approach. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 88, 108520. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108520>
56. Guo, R., Wei, P., & Liu, W. (2007). Combined antioxidant effects of rutin and vitamin C in Triton X-100 micelles. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 43(4), 1580–1586. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.11.029>
57. Attia T. Z. (2016). Simultaneous determination of rutin and ascorbic acid mixture in their pure forms and combined dosage form. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*, 169, 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.06.030>
58. Budzynska, B., Faggio, C., Kruk-Slomka, M., Samec, D., Nabavi, S. F., Sureda, A., Devi, K. P., & Nabavi, S. M. (2019). Rutin as Neuroprotective Agent: From Bench to Bedside. *Current medicinal chemistry*, 26(27), 5152–5164. <https://doi.org/10.2174/0929867324666171003114154>

59. Hybertson, B. M., Gao, B., Bose, S. K., & McCord, J. M. (2011). Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Molecular aspects of medicine*, 32(4-6), 234–246. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.006>
60. Rahmani, S., Naraki, K., Roohbakhsh, A., Hayes, A. W., & Karimi, G. (2022). The Protective Effects of Rutin on the Liver, Kidneys, and Heart by Counteracting Organ Toxicity Caused by Synthetic and Natural Compounds. *Food Science & Nutrition*, 11(1), 39–56. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3041>.
61. Al-Khayri, J. M., Sahana, G. R., Nagella, P., Joseph, B. V., Alessa, F. M., & Al-Mssallem, M. Q. (2022). Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(9), 2901. <https://doi.org/10.3390/molecules27092901>
62. Schiattarella, A., Riemma, G., Sisti, G., Savoia, F., Rapisarda, A., De Franciscis, P., & Morlando, M. (2022). Efficacy of phloroglucinol in shortening the first stage of labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(25), 7036–7042. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1936488>
63. Lee, S. M., Na, M. K., An, R. B., Min, B. S., & Lee, H. K. (2003). Antioxidant activity of two phloroglucinol derivatives from *Dryopteris crassirhizoma*. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 26(9), 1354–1356. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.1354>
64. Yuk, H. J., Kim, J. Y., Sung, Y. Y., & Kim, D. S. (2020). Phloroglucinol Derivatives from *Dryopteris crassirhizoma* as Potent Xanthine Oxidase Inhibitors. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(1), 122. <https://doi.org/10.3390/molecules26010122>
65. Pham, T. A., Hu, X. L., Huang, X. J., Ma, M. X., Feng, J. H., Li, J. Y., Hou, J. Q., Zhang, P. L., Nguyen, V. H., Nguyen, M. T., Xiong, F., Fan, C. L., Zhang, X. Q., Ye, W. C., & Wang, H. (2019). Phloroglucinols with

Immunosuppressive Activities from the Fruits of *Eucalyptus globulus*. *Journal of natural products*, 82(4), 859–869. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00920>

66. Mahmoud, A. A., Al-Shihry, S. S., & Hegazy, M. E. (2009). Biological activity of a phloroglucinol glucoside derivative from *Conyza aegyptiaca*. *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences*, 64(7-8), 513–517. <https://doi.org/10.1515/znc-2009-7-808>

67. Zhang, R., Liu, W., Cao, Y., Xu, X., Xian, M., & Liu, H. (2017). An in vitro synthetic biosystem based on acetate for production of phloroglucinol. *BMC biotechnology*, 17(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s12896-017-0376-z>

68. Yang, F., & Cao, Y. (2012). Biosynthesis of phloroglucinol compounds in microorganisms--review. *Applied microbiology and biotechnology*, 93(2), 487–495. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3712-6>

69. Park, S., Lim, Y. J., Kim, H. S., Shin, H. J., Kim, J. S., Lee, J. N., Lee, J. H., & Bae, S. (2024). Phloroglucinol Enhances Anagen Signaling and Alleviates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Oxidative Stress in Human Dermal Papilla Cells. *Journal of microbiology and biotechnology*, 34(4), 812–827. <https://doi.org/10.4014/jmb.2311.11047>

70. Rao, G., Lee, J. K., & Zhao, H. (2013). Directed evolution of phloroglucinol synthase PhlD with increased stability for phloroglucinol production. *Applied microbiology and biotechnology*, 97(13), 5861–5867. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-4713-4>

71. Zhang, R., Cao, Y., Liu, W., Xian, M., & Liu, H. (2017). Improving phloroglucinol tolerance and production in *Escherichia coli* by GroESL overexpression. *Microbial cell factories*, 16(1), 227. <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0839-x>

72. Sui, X., Wang, J., Zhao, Z., Liu, B., Liu, M., Liu, M., Shi, C., Feng, X., Fu, Y., Shi, D., Li, S., Qi, Q., Xian, M., & Zhao, G. (2024). Phenolic compounds induce ferroptosis-like death by promoting hydroxyl radical generation in the Fenton reaction. *Communications biology*, 7(1), 199. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-05903-5>

73. Zhang, Y., & Xie, J. (2024). Induction of ferroptosis by natural phenols: A promising strategy for cancer therapy. *Phytotherapy research : PTR*, 38(4), 2041–2076. <https://doi.org/10.1002/ptr.8149>
74. Goyal, J., & Verma, P. K. (2023). An Overview of Biosynthetic Pathway and Therapeutic Potential of Rutin. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 23(14), 1451–1460. <https://doi.org/10.2174/1389557523666230125104101>
75. Enogieru, A. B., Haylett, W., Hiss, D. C., Bardien, S., & Ekpo, O. E. (2018). Rutin as a Potent Antioxidant: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 6241017. <https://doi.org/10.1155/2018/6241017>
76. Bai, C. Z., Feng, M. L., Hao, X. L., Zhong, Q. M., Tong, L. G., & Wang, Z. H. (2015). Rutin, quercetin, and free amino acid analysis in buckwheat (*Fagopyrum*) seeds from different locations. *Genetics and molecular research : GMR*, 14(4), 19040–19048. <https://doi.org/10.4238/2015.December.29.11>
77. Wu, P., Liu, Y., Zhai, H., Wu, X., & Liu, A. (2024). Rutin alleviates psoriasis-related inflammation in keratinocytes by regulating the JAK2/STAT3 signaling. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 30(8), e70011. <https://doi.org/10.1111/srt.70011>
78. Shimoi, K., Yoshizumi, K., Kido, T., Usui, Y., & Yumoto, T. (2003). Absorption and urinary excretion of quercetin, rutin, and alphaG-rutin, a water soluble flavonoid, in rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(9), 2785–2789. <https://doi.org/10.1021/jf026108a>
79. Chua L. S. (2013). A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. *Journal of ethnopharmacology*, 150(3), 805–817. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.10.036>
80. Cordeiro, L. M., Soares, M. V., da Silva, A. F., Machado, M. L., Bicca Obetine Baptista, F., da Silveira, T. L., Arantes, L. P., & Soares, F. A. A. (2022). Neuroprotective effects of rutin on ASH neurons in *Caenorhabditis elegans* model

of Huntington's disease. *Nutritional neuroscience*, 25(11), 2288–2301.  
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1956254>

81. Al-Naely, A. J., Al-Hamadawi, H. A., & Alumeri, J. K. (2022). An Examination of the Effect of Rutin against Neurotoxicity Induced by Ciprofloxacin Antibiotic in Wistar Rats. *Archives of Razi Institute*, 77(2), 835–841.  
<https://doi.org/10.22092/ARI.2022.357094.1971>

82. Aziza, S. A., Azab, M.el-S., & El-Shall, S. K. (2014). Ameliorating role of rutin on oxidative stress induced by iron overload in hepatic tissue of rats. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS*, 17(8), 964–977.  
<https://doi.org/10.3923/pjbs.2014.964.977>

83. Rahmani, S., Naraki, K., Roohbakhsh, A., Hayes, A. W., & Karimi, G. (2022). The protective effects of rutin on the liver, kidneys, and heart by counteracting organ toxicity caused by synthetic and natural compounds. *Food science & nutrition*, 11(1), 39–56. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3041>

84. Wani, M. J., Salman, K. A., Hashmi, M. A., Siddiqui, S., & Moin, S. (2023). Rutin impedes human low-density lipoprotein from non-enzymatic glycation: A mechanistic insight against diabetes-related disorders. *International journal of biological macromolecules*, 238, 124151.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124151>

85. Ekaette, I., & Saldaña, M. D. A. (2021). Ultrasound processing of rutin in food-grade solvents: Derivative compounds, antioxidant activities and optical rotation. *Food chemistry*, 344, 128629.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128629>

86. Ghanbari-Movahed, M., Mondal, A., Farzaei, M. H., & Bishayee, A. (2022). Quercetin- and rutin-based nano-formulations for cancer treatment: A systematic review of improved efficacy and molecular mechanisms. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 97, 153909.  
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153909>

87. Rodrigues, A. M., Marcilio, F.dosS., Frazão Muzitano, M., & Giraldi-Guimarães, A. (2013). Therapeutic potential of treatment with the flavonoid rutin

after cortical focal ischemia in rats. *Brain research*, 1503, 53–61.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.01.039>

88. Tang, J., Shen, H., Zhang, R., Yang, F., Hu, J., Che, J., Dai, H., Tong, H., Wu, Q., Zhang, Y., & Su, Q. (2023). Seed priming with rutin enhances tomato resistance against the whitefly *Bemisia tabaci*. *Pesticide biochemistry and physiology*, 194, 105470. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2023.105470>

89. Wu, C., Zhang, J., Yang, S., Peng, C., Lv, M., Liang, J., Li, X., Xie, L., Wei, Y., Chen, H., He, J., Hu, T., Xie, Z., & Yu, M. (2024). Preparation and Pharmacokinetics of Brain-Targeted Nanoliposome Loaded with Rutin. *International journal of molecular sciences*, 25(21), 11404. <https://doi.org/10.3390/ijms252111404>

90. Su, A. L., Zhao, S., Zhu, H. N., Qiao, Y., & Zhang, T. (2024). Rutin promotes M2 phenotype microglia polarization by suppressing the JAK/STAT3 signaling to protect against retinal ischemia-reperfusion injury. *Biomedical research (Tokyo, Japan)*, 45(1), 13–23. <https://doi.org/10.2220/biomedres.45.13>

91. Lu, N., Ding, Y., Yang, Z., & Gao, P. (2016). Effects of rutin on the redox reactions of hemoglobin. *International journal of biological macromolecules*, 89, 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.066>

92. Hashizume, Y., & Tandia, M. (2020). The reduction impact of monoglucosyl rutin on abdominal visceral fat: A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group. *Journal of food science*, 85(10), 3577–3589. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15429>

93. Gęgotek, A., Rybałtowska-Kawałko, P., & Skrzydlewska, E. (2017). Rutin as a Mediator of Lipid Metabolism and Cellular Signaling Pathways Interactions in Fibroblasts Altered by UVA and UVB Radiation. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 4721352. <https://doi.org/10.1155/2017/4721352>

94. Удовицький, В. В., & Бессарабов, В. І. (2024). Розроблення та валідація спектрофотометричної методики визначення швидкості окиснення дофаміну в модельній хімічній системі. *Health & Education*, (3), 138-146. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.16>

95. Hua, S. (2020). Advances in oral drug delivery for regional targeting in the gastrointestinal tract-influence of physiological, pathophysiological and pharmaceutical factors. *Frontiers in pharmacology*, 11, 524.

96. Augsburger, L. L., Hoag, S. W. (2017). *Pharmaceutical dosage forms: capsules*. CRC Press.

97. Overgaard, A. B. A., Møller-Sonnergaard, J., Christrup, L. L., Højsted, J., Hansen, R. (2001). Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. *Pharmacy World and Science*, 23(5), 185-188.

98. Wu, Y., Levons, J., Narang, A. S., Raghavan, K., Rao, V. M. (2011). Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility. *AAPS PharmSciTech*, 12(4), 1248-1263.

99. Hoag, S. W. (2017). Capsules dosage form: formulation and manufacturing considerations. *Developing solid oral dosage forms*. 723-747

100. Каталог обладнання для хіміко-фармацевтичних виробництв. Вилучено з <https://cphem.com/>

101. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2020). *Настанова Належна виробнича практика (СТ-Н МОЗУ 42-04:2020)*. Міністерство охорони здоров'я України.

102. Чуєшов, В. І., Гладух, Є. В., Сайко, І. В., Ляпунова, О. О., Січкара, А. А., Крутських, Т. В., Рубан, О. А. (2012). *Технологія ліків промислового виробництва*. НФаУ, Оригінал.

103. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2012). *Настанова Лікарські засоби. Технологічний процес Документація (СТ-Н МОЗУ 42-01-2003)*. Міністерство охорони здоров'я України.

104. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». (2012). *Настанова Лікарські засоби Управління ризиками для якості (ICH Q9) (СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011)*. Міністерство охорони здоров'я України.

105. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». (2012). *Настанова Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ІСН Q10) (СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011)*. Міністерство охорони здоров'я України.