

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА**  
**ДИЗАЙНУ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**Удовицький Владислав Віталійович**

УДК 615.2:616.858:615.45:577.1:339.138

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**РОЗРОБЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ  
ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА**

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Галузь знань 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 В.В. Удовицький

Науковий керівник Бессарабов Володимир Іванович, доктор технічних наук,  
професор

Київ – 2026

## АНОТАЦІЯ

*Удовицький В.В.* Розроблення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, 2026.

Нейродегенеративні захворювання становлять значну медико-соціальну проблему, оскільки є однією з основних причин інвалідності та смертності населення у світі. Серед них хвороба Паркінсона (ХП) посідає друге місце за поширеністю після хвороби Альцгеймера та вважається найпоширенішим руховим розладом. За даними епідеміологічних досліджень, кількість хворих на ХП неухильно зростає у зв'язку зі старінням населення та збільшенням тривалості життя.

Хвороба Паркінсона характеризується поступовою втратою дофамінергічних нейронів у компактній частині чорної субстанції середнього мозку та внутрішньоклітинним накопиченням патологічних білкових агрегатів (тілець Леві) та клінічно проявляється тетрадою рухових порушень (брадикінезія, м'язова ригідність, тремор спокою та постуральна нестійкість), а також немоторними симптомами. Патогенез захворювання є багатофакторним процесом, який базується на взаємодії генетичних, метаболічних та екологічних чинників, серед яких ключове значення мають оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція та нейрозапалення. При цьому окиснення нейромедіатора дофаміну активними формами кисню (АФК) в процесі оксидативного стресу є одним із найбільш значущих чинників прогресування нейродегенерації, оскільки призводить до утворення токсичних метаболітів і нейронального ушкодження. У зв'язку з цим перспективним напрямом є пошук інгібіторів цього процесу для антиоксидантного захисту дофамінергічної системи.

Наразі фармакотерапія ХП має переважно симптоматичну спрямованість і полягає у корекції рухових порушень шляхом відновлення дофамінергічної нейротрансмісії або модуляції інших залучених нейромедіаторних систем, що сприяє покращенню функціонального стану пацієнтів і підвищенню якості їхнього життя.

Впродовж багатьох років важливою фармакотерапевтичною стратегією хвороби Паркінсона залишається застосування препаратів на основі активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) леводопи – метаболічного попередника дофаміну, який проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) та компенсує його дефіцит у центральній нервовій системі, забезпечуючи відновлення дофамінергічної нейротрансмісії. Однак, у міру прогресування хвороби ефективність препарату поступово знижується, що зумовлює потребу в розробленні нових підходів до фармакотерапії. До того ж, більшість протипаркінсонічних лікарських засобів випускається у пероральних формах та потребують багаторазового прийому протягом доби. Це ускладнює фармакотерапію, особливо для пацієнтів літнього віку та осіб із дисфагією, що, у свою чергу, негативно впливає на прихильність до лікування.

Розробка лікарських засобів пролонгованої дії є перспективним напрямом у вирішенні цієї проблеми. Для створення фармацевтичних композицій з пролонгованим та контрольованим вивільненням АФІ широко використовуються різні ексципієнти, серед яких важливе місце посідають біодеградуючі та біосумісні полімерні носії. Полі(лактид-ко-гліколід) (PLGA) належить до найбільш відомих і найчастіше застосовуваних полімерних носіїв у технології парентеральних пролонгованих лікарських форм, що обумовлено його біодеградабельністю, біосумісністю та можливістю цілеспрямованого регулювання фізико-хімічних властивостей. На основі PLGA можуть бути створені різноманітні системи пролонгованої дії, характеристики яких цілеспрямовано модулюються шляхом варіювання співвідношення мономерних ланок, молекулярної маси, природи кінцевих груп полімеру та концентрації

PLGA й АФІ, що дозволяє регулювати фізико-хімічні властивості системи та забезпечувати контрольовану та тривалу кінетику вивільнення діючої речовини.

Об'єкт дослідження – процеси формування властивостей фармацевтичної композиції на основі полімерного носія полі(лактид-ко-гліколіду) з контрольованим вивільненням АФІ у виробництві нових лікарських засобів з пролонгованою дією для покращення фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Предмет дослідження – технології фармацевтичних композицій на основі полімерного носія полі(лактид-ко-гліколіду) з пролонгованою дією у розробці та виробництві сучасних лікарських засобів для фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Метою дисертаційної роботи є розробка технології фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона.

У дисертаційній роботі вирішено актуальну науково-технічну задачу розробки ін'єкційної фармацевтичної композиції на основі біодеградуючого полімерного носія PLGA з контрольованим та пролонгованим вивільненням леводопи як перспективного підходу до оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона, а також доведено здатність флавоноїдних сполук інгібувати окиснення нейромедіатора дофаміну в умовах модельної хімічної системи *in vitro*, що обґрунтовує перспективу їхнього використання у складі комбінованих схем лікування цього нейродегенеративного захворювання для антиоксидантного захисту дофамінергічної системи.

Вперше розроблено та валідовано спектрофотометричну методику визначення кінетики окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro*, яка базується на реєстрації зростання оптичного поглинання дофамінохром (продукту окиснення нейромедіатора) за довжини хвилі 500 нм залежно від часу. Підтверджено валідність методики за показниками специфічності, лінійності, прецизійності та робастності, що відповідають встановленим критеріям прийнятності.

Вперше досліджено вплив сполук флавоноїдної природи на процес окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro*. Встановлено, що

гесперидин, діосмін, рутин та кверцетин проявляють дозозалежну антиоксидантну активність у досліджуваній системі. Еталонний антиоксидант, аскорбінова кислота, у даній експериментальній моделі виявляє найвищу ефективність, знижуючи швидкість реакції окиснення дофаміну у 14,4 раза за кінцевої концентрації в системі 200 мкМ. Серед флавоноїдів найкращою антиоксидантною дією характеризується діосмін, який у кінцевій концентрації 200 мкМ уповільнює реакцію окиснення дофаміну у 5,6 раза. Отримані результати свідчать про перспективу використання досліджуваних флавоноїдів у складі комбінованої фармакотерапії хвороби Паркінсона з метою антиоксидантного захисту дофамінергічної системи.

Проведено дослідження асортиментного портфелю протипаркінсонічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України та встановлено, що кількість препаратів цієї групи нараховує 93 торговельних найменувань. Частка лікарських засобів для симптоматичної фармакотерапії хвороби Паркінсона у твердих лікарських формах становить 93,5% від загальної кількості. При цьому серед таблетованих форм домінують засоби з традиційним вивільненням діючої речовини – 79,1%. Недостатня представленість препаратів з пролонгованим вивільненням АФІ обґрунтовує актуальність розробки нових лікарських форм для підвищення ефективності лікування хвороби Паркінсона.

Вперше розроблено гелеві фармацевтичні композиції, що містять диметилсульфоксид (ДМСО) або N-метилпіролідон як органічний розчинник, PLGA (з різними мономерними співвідношеннями 50:50, 65:35, 75:25), леводопу та натрію метабісульфіт у відсотковому співвідношенні 59,8:20:20:0,2 та здатні формувати імплант *in situ* при ін'єкційному введенні. Необхідність включення натрію метабісульфіту до складу ін'єкційних систем обґрунтовується його роллю як антиоксидантної складової, що запобігає окисненню леводопи.

Доведено, що шляхом варіювання мономерного співвідношення PLGA та типу органічного розчинника (ДМСО або N-метилпіролідон) у складі гелевих фармацевтичних композицій досягається контрольоване та пролонговане вивільнення леводопи впродовж 22–23 діб у модельному середовищі pH=7,4.

Вперше встановлено, що композиція зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт у відсотковому співвідношенні 59,8:20:20:0,2 відповідно характеризується найбільш оптимальним кінетичним профілем із кумулятивним вивільненням АФІ 87% за 23 доби.

Встановлено, що серед розроблених зразків композиція ДМСО/PLGA (50:50)/леводопа/натрію метабісульфіт (59,8:20:20:0,2 мас. %) характеризується найкоротшим часом приготування (3,0 год) та найшвидшим введенням через голку 21G ( $32,3 \pm 0,8$  с).

Встановлено, що включення леводопи до полімерної матриці PLGA у складі *in situ* імпланту відбувається внаслідок утворення водневих зв'язків між АФІ та компонентами системи, що підтверджено на основі результатів, отриманих методами FTIR та ДСК.

Вперше встановлено за результатами HET-CAM тесту, що гелева фармацевтична композиція з леводопою, натрію метабісульфітом, PLGA (75:25) та N-метилпіролідон, яка формує *in situ* імплант при ін'єкційному введенні, виявляє сильний подразнювальний ефект, тоді як система на основі PLGA (65:35) та ДМСО характеризується слабкою подразнювальною дією, що обґрунтовує перевагу та вищу безпечність використання ДМСО як розчинника.

Встановлено закономірності зміни морфології сформованого імпланту *in situ* впродовж 20 діб від щільної компактної матриці до пористої структури з ознаками деградації полімерного каркаса, що свідчить про поступовий перехід від дифузійного до деградаційного контрольованого механізму вивільнення леводопи із розробленої композиції.

Вперше розроблено лабораторну технологію фармацевтичної композиції на основі полімерного носія PLGA, ДМСО, леводопи та натрію метабісульфіту у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* та забезпечує контрольоване і пролонговане вивільнення АФІ.

Доведено, що розроблена фармацевтична композиція у формі гелю зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт

(59,8%:20%:20%:0,2% відповідно) характеризується стабільністю при зберіганні за температурних режимів  $4,0 \pm 0,5$  °C та  $25,0 \pm 0,5$  °C протягом 3 місяців.

Обґрунтовано та розроблено технологічний процес виготовлення фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням леводопи з урахуванням специфіки промислового масштабування. Підбрано необхідне технологічне обладнання на основі визначення критичних параметрів процесу. Проведено якісний аналіз ризиків для якості у процесі розробки фармацевтичної композиції за допомогою причинно-наслідкової діаграми Ішикави.

Розроблена технологія фармацевтичної композиції у формі гелю, який формує імплант *in situ* після ін'єкційного введення та забезпечує пролонговане вивільнення леводопи має перспективу промислового масштабування і може бути основою для створення новітніх вітчизняних препаратів для оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона. Розроблена та валідована спектрофотометрична методика визначення швидкості окиснення дофаміну може застосовуватися для дослідження впливу різних АФІ на цей процес, що є корисним під час розробки нових лікарських засобів, спрямованих на підтримання оптимального рівня та функціональності дофаміну.

Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено у діяльність підприємств та наукових організацій України (підтверджено відповідними актами): АТ «Фармак» (м. Київ) та Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ).

Розроблена технологія фармацевтичної композиції на основі біодеградуючого полімерного носія з пролонгованим вивільненням АФІ впроваджена в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю Фармація, промислова фармація на кафедрі промислової фармації КНУТД, використовується при підготовці кваліфікаційних робіт магістрів.

**Ключові слова:** *Хвороба Паркінсона, активний фармацевтичний інгредієнт, леводопа, полі(лактид-ко-гліколід), полімерні носії, пролонгована дія, кінетика вивільнення, фізико-хімічні властивості, стабільність, дофамін, нейпротекція, оксидативний стрес, флавоноїди, антиоксидантна активність, фармацевтичний ринок.*

## ABSTRACT

*Udovytskyi V.V.* Development of a prolonged-release pharmaceutical composition for the pharmacotherapy of Parkinson's disease. – Qualification scientific paper, manuscript.

Doctor of philosophy dissertation, specialty 226 Pharmacy, Industrial Pharmacy. – Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2026.

Neurodegenerative diseases constitute a significant medical and social problem, as they are one of the main causes of disability and mortality in the world. Among them, Parkinson's disease (PD) ranks second in prevalence after Alzheimer's disease and is considered the most common movement disorder. According to epidemiological studies, the number of patients with PD is steadily increasing due to the ageing of the population and increasing life expectancy. Parkinson's disease is characterized by the gradual loss of dopaminergic neurons in the compact part of the substantia nigra of the midbrain and the intracellular accumulation of pathological protein aggregates (Lewy bodies) and is clinically manifested by a tetrad of movement disorders (bradykinesia, muscle rigidity, resting tremor and postural instability), as well as non-motor symptoms. The pathogenesis of the disease is a multifactorial process based on the interaction of genetic, metabolic and environmental factors, among which oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation are of key importance. At the same time, oxidation of the neurotransmitter dopamine by reactive oxygen species (ROS) in the process of oxidative stress is one of the factors of the progression of neurodegeneration, as it leads to the formation of toxic metabolites and neuronal damage. In this regard, a promising direction is the search for inhibitors of this process to protect the dopaminergic system against oxidative stress.

Currently, PD pharmacotherapy is mainly symptomatic and consists in correcting motor disorders by restoring dopaminergic neurotransmission or modulating other involved neurotransmitter systems, which contributes to improving the functional state of patients and increasing their quality of life.

For many years, an important pharmacotherapeutic strategy for Parkinson's disease has been the use of levodopa-based drugs, whose active pharmaceutical ingredient (API) is levodopa, a metabolic precursor of dopamine that crosses the blood-brain barrier and compensates for its deficiency in the central nervous system, thereby restoring dopaminergic neurotransmission. However, as the disease progresses, the effectiveness of the drug gradually decreases, which necessitates the development of new approaches to pharmacotherapy. In addition, most antiparkinsonian drugs are available in oral forms and require multiple doses throughout the day. This complicates pharmacotherapy, especially for elderly patients and those with dysphagia, which, in turn, negatively affects adherence to treatment.

The development of prolonged-release drugs is a promising direction for solving this problem. Various excipients are widely used to create pharmaceutical compositions with prolonged and controlled release of APIs, among which biodegradable and biocompatible polymer carriers play an important role. Poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) is one of the most well-known and most frequently used polymer carriers in the technology of parenteral prolonged dosage forms, which is due to its biodegradability, biocompatibility and the possibility of targeted regulation of physicochemical properties.

Based on PLGA, various prolonged-release systems can be created, the characteristics of which are purposefully modulated by varying the ratio of monomer units, molecular weight, nature of the polymer end groups, and the concentration of PLGA and API, which allows regulating the physicochemical properties of the system and ensuring controlled and long-term kinetics of the release of the active substance.

The object of the study is the processes of forming the properties of a pharmaceutical composition based on a polymer carrier of poly(lactide-co-glycolide) with controlled release of API in the production of new drugs with prolonged action to improve the pharmacotherapy of Parkinson's disease.

The subject of the study is the technology of pharmaceutical compositions based on a polymer carrier of poly(lactide-co-glycolide) with prolonged action in the

development and production of modern drugs for the pharmacotherapy of Parkinson's disease.

The purpose of the dissertation is to develop a technology for a prolonged-release pharmaceutical composition for the pharmacotherapy of Parkinson's disease.

The dissertation solves the urgent scientific and technical problem of developing an injectable pharmaceutical composition based on a biodegradable polymer carrier PLGA with controlled and prolonged release of levodopa as a promising approach to optimizing the pharmacotherapy of Parkinson's disease, and also proves the ability of flavonoid compounds to inhibit the oxidation of the neurotransmitter dopamine in the conditions of a model chemical system *in vitro*, which justifies the prospect of their use as part of combined treatment regimens for this neurodegenerative disease for antioxidant protection of the dopaminergic system.

For the first time, a spectrophotometric method for determining the kinetics of dopamine oxidation in a model chemical system *in vitro* has been developed and validated, which is based on registering the increase in the optical absorption of dopaminechrome (a product of neurotransmitter oxidation) at a wavelength of 500 nm depending on time. The validity of the methods was confirmed by the indicators of specificity, linearity, precision and robustness, which meet the established acceptance criteria.

For the first time, the effect of flavonoid compounds on the process of dopamine oxidation in a model chemical system *in vitro* was investigated. It was found that hesperidin, diosmin, rutin and quercetin exhibit dose-dependent antioxidant activity in the studied system. The reference antioxidant, ascorbic acid, in this experimental model exhibits the highest efficiency, reducing the rate of the dopamine oxidation reaction by 14.4 times at a final concentration in the system of 200  $\mu\text{M}$ . Among flavonoids, the best antioxidant effect is characterized by diosmin, which at a final concentration of 200  $\mu\text{M}$  slows down the dopamine oxidation reaction by 5.6 times. The results obtained indicate the prospect of using the studied flavonoids as part of combined pharmacotherapy for Parkinson's disease for the purpose of antioxidant protection of the dopaminergic system.

A study of the assortment portfolio of anti-Parkinson drugs on the pharmaceutical market of Ukraine was conducted and it was found that the number of drugs of this group totals 93 trade names. The share of drugs for symptomatic pharmacotherapy of Parkinson's disease in solid dosage forms is 93.5% of the total. At the same time, among tablet forms, drugs with traditional release of the active substance dominate – 79.1%. The insufficient representation of drugs with prolonged release of API justifies the relevance of developing new dosage forms to increase the effectiveness of the treatment of Parkinson's disease.

For the first time, gel pharmaceutical compositions containing dimethyl sulfoxide (DMSO) or N-methylpyrrolidone as an organic solvent, PLGA (with different monomer ratios of 50:50, 65:35, 75:25), levodopa and sodium metabisulfite in a percentage ratio of 59.8:20:20:0.2 and capable of forming an implant *in situ* upon injection have been developed. The need to include sodium metabisulfite in the composition of injection systems is justified by its role as an antioxidant component that prevents oxidative decomposition of levodopa.

It has been proven that by varying the monomer ratio of PLGA and the type of organic solvent (DMSO or N-methylpyrrolidone) in the composition of gel pharmaceutical compositions, controlled and prolonged release of levodopa is achieved for 22–23 days in a model environment pH=7.4.

It was first established that the composition with the composition of DMSO, PLGA (65:35), levodopa, sodium metabisulfite in the percentage ratio of 59.8:20:20:0.2, respectively, is characterized by the most optimal kinetic profile with a cumulative release of API of 87% in 23 days.

It was established that among the developed samples, the composition DMSO/PLGA (50:50)/levodopa/sodium metabisulfite (59.8:20:20:0.2 wt. %) is characterized by the shortest preparation time (3.0 h) and the fastest administration through a 21G needle ( $32.3 \pm 0.8$  s).

It was established that the incorporation of levodopa into the PLGA polymer matrix in the *in situ* implant occurs through the formation of hydrogen bonds between the API and the components of the system, as confirmed by FTIR and DSC results.

It was first established based on the results of the HET-CAM test that the gel pharmaceutical composition with levodopa, sodium metabisulfite, PLGA (75:25) and N-methylpyrrolidone, which forms an *in situ* implant upon injection, exhibits a strong irritant effect, while the system based on PLGA (65:35) and DMSO is characterized by a weak irritant effect, which justifies the advantage and higher safety of using DMSO as a solvent.

The regularities of the morphological changes of the formed implant *in situ* within 20 days, from a dense, compact matrix to a porous structure with signs of polymer framework degradation, have been established, indicating a gradual transition from diffusion to a degradation-controlled mechanism of levodopa release from the developed composition.

For the first time, a laboratory technology of a pharmaceutical composition based on a polymer carrier PLGA, DMSO, levodopa and sodium metabisulfite in the form of a gel has been developed, which, when injected, forms an implant *in situ* and provides a controlled and prolonged release of the API.

It has been proven that the developed pharmaceutical composition, in the form of a gel containing DMSO, PLGA (65:35), levodopa, and sodium metabisulfite (59.8%:20%:20%:0.2%, respectively), is stable when stored at  $4.0\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  and  $25.0\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  for 3 months.

The technological process for manufacturing a pharmaceutical composition with prolonged levodopa release has been substantiated and developed, taking into account the specifics of industrial scale-up. The necessary technological equipment has been selected based on the determination of critical process parameters. A qualitative analysis of risks to quality in the development of a pharmaceutical composition has been conducted using the Ishikawa cause-and-effect diagram.

The developed technology of a pharmaceutical composition in the form of a gel, which forms an implant *in situ* after injection and provides prolonged release of levodopa, has the prospect of industrial scaling and can be the basis for the creation of new domestic drugs to optimize the pharmacotherapy of Parkinson's disease. The developed and validated spectrophotometric method for determining the rate of dopamine oxidation can be used to study the influence of various APIs on this process,

which is useful for the development of new drugs aimed at maintaining optimal dopamine levels and functionality.

The methods proposed in the work and the obtained applied results have been implemented in the activities of enterprises and scientific organizations of Ukraine (confirmed by relevant acts): JSC "Farmak" (Kyiv) and the L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv).

The developed technology of pharmaceutical composition based on biodegradable polymer carrier with prolonged release of API has been implemented in the educational and scientific process of training specialists in the specialty of Pharmacy, Industrial Pharmacy at the Department of Industrial Pharmacy of KNUTD, and is used in the preparation of master's degree qualification works.

**Keywords:** *Parkinson's disease, active pharmaceutical ingredient, levodopa, poly(lactide-co-glycolide), polymeric carriers, prolonged action, release kinetics, physicochemical properties, stability, dopamine, neuroprotection, oxidative stress, flavonoids, antioxidant activity, pharmaceutical market.*

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### Публікації у фахових виданнях України та Європи

Особистий внесок здобувача: [3-8] – планування та проведення експериментальних досліджень, [1, 2, 4, 5, 6] – аналіз експериментальних результатів, [1-8] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті до публікації.

1. Лижнюк, В., **Удовицький, В.** (2026). Сучасні тенденції та перспективи у розробці фармацевтичних композицій пролонгованої дії на основі полі(лактид-ко-гліколіду): огляд літератури. *Аннали Мечниковського інституту*, (1), 10-23. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18888711> (Фахове видання категорії Б).

2. **Удовицький, В. В.**, Лісовий, В. М. (2026). Дослідження асортименту протипаркінсонічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Health & Education*, (1), 175-181. <https://doi.org/10.32782/health-2026.1.22> (Фахове видання кат. Б).

3. **Удовицький, В. В.**, & Бессарабов, В. І. (2026). Порівняльне дослідження антиоксидантних властивостей рутину та кверцетину у хімічній *in vitro* системі окиснення дофаміну. *Фармацевтичний журнал*, (2), 77–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.26.07> (Фахове видання категорії Б).

4. **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> (Фахове видання категорії Б).

5. **Удовицький, В. В.**, Смішко, Р. О., Лижнюк В., В., Гой, А. М., Бессарабов, В. І. (2024). Вивчення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на швидкість окиснення дофаміну *in vitro*. *Фармацевтичний журнал*, (5), 86-96. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.07> (Фахове видання категорії Б).

6. Лижнюк, В., Лісовий, В., **Удовицький, В.**, Ковалевська, О., Гой, А., Бессарабов, В. (2026). Вплив полівінілпіролідону та неіонної поверхнево-

активної речовини на фазову розчинність діосміну: термодинамічний аналіз. *Технології та інжиніринг*, 27 (3), 49–62. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2026.3.5> (Фахове видання категорії Б).

7. Lytkin, D., Tovchiga, O., Udovitskiy, V., & Barbukho, O. (2024). Efficacy of the Coordinative compound of Aluminium and N-(2, 3-dimethylphenyl)-anthranilic (mefenamic) acid on the Model of Chronic Alcohol-Induced Pancreatitis. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 17(6), 2531-2540. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2024.00396> (наукометрична база даних Scopus).

8. Pekhenko, V., Udovitskiy, V., Barbukho, O. (2024). Efficacy, safety and immunogenicity of the biosimilar etanercept compared to the reference formulation original etanercept in patients with rheumatoid arthritis: An open-label, randomized, comparative, multicenter study. *Medicine*, 103(30), e39060. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000039060> (наукометрична база даних Scopus).

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

Особистий внесок здобувача: [1-4, 8-12, 13] – інформаційний пошук, [1-8, 11, 13] – планування та проведення експериментальних досліджень, [1, 3, 5-8, 10-13] – узагальнення отриманих результатів та підготовка тез доповіді до публікації.

1. Бегдай А., Лижнюк В., Лісовий В., Бессарабов В., Кузьміна Г., Гуреева С., **Удовицький В.**, Пащенко І. Плейотропні властивості дезлоратадину в хімічній системі окиснення дофаміну. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.)*. – Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 147.

2. Oliinyk D., Bessarabov V., Kuzmina G., Lisovyi V., Behdai A., **Udovytskyi V.** Inhibition of novocaine hydrolysis in human serum by hesperidin *in*

*vitro*. *Open Readings 2023*: 66th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius: Vilnius University, 2023. P. 397.

<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23605>

3. **УДОВИЦЬКИЙ В.В.**, Бессарабов В.І., Лісовий В.М., Лижнюк В.В., Шульженко І.О., Прамохін О.Є. Дослідження антиоксидантної активності діосміну у хімічній системі окиснення дофаміну. *Львівські хімічні читання - 2023*: збірник наукових праць за матеріалами ХІХ Наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка, м. Львів, 29-31 травня 2023 року. – Львів: Видавництво від А до Я, 2023. – С. 187.

<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23690>

4. Смішко Р.О., **УДОВИЦЬКИЙ В.В.**, Лісовий В.М., Лижнюк В.В., Бегдай А.О., Бессарабов В.І., Гой А.М. Дослідження інгібуючих властивостей дезлоратадину при гідролізі новокаїну бутирилхолінестеразою. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies*: collection of scientific papers that were presented as part of the VI International Scientific and Practical Conference "KyivLvivPharma-2023. Pharmaceutical Technology and Pharmacology in Ensuring Active Longevity" (November 16-18, 2023, Kyiv, Lviv) / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. – Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2023. – С. 175.

<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/27519>

5. **УДОВИЦЬКИЙ В.**, Древуш, В., Розумненко, М., Лижнюк, В., Лісовий, В., Кузьміна, Г., Бессарабов, В. Кінетичне дослідження інгібування рутином окиснення дофаміну. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків). Харків: НФаУ, С. 126. [https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/29734/1/Lisovyi\\_MCh\\_4.pdf](https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/29734/1/Lisovyi_MCh_4.pdf)

6. Бегдай А. О., Смішко Р. О., **УДОВИЦЬКИЙ В. В.**, Лижнюк В. В., Лісовий В. М., Сив'юк О. О., Бессарабов В. І. (2024). Інгібування левоцетиризином процесу окиснення дофаміну. *Хімічні проблеми сьогодення (ХІПС-2024)*: збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених, 19–21 березня 2024 року, м. Вінниця / Донецький національний університет імені Василя

Стуса; редколегія: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.]. Вінниця. С. 29.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26203>

7. Сив'юк О.О., Повshedна І.О., Лижнюк В.В., **Удовицький В.В.**, Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І. Антиоксидантна активність рутину у хімічній системі автоокиснення адреналіну. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2024. С. 344.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26315>

8. Iryna Povshedna, **Vladyslav Udovytskyi**, Iryna Pashchenko, Viktoriia Lyzhniuk, Vadym Lisovyi, Volodymyr Bessarabov, Andriy Goy. Comparative studies of the antioxidant properties of diosmin and quercetin in the model system of dopamine oxidation. *Open Readings 2024 : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius: Vilnius University, 2024. P. 296.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26885>

9. Сив'юк О., Розумненко М., **Удовицький В.**, Лижнюк В., Лісовий В., Бессарабов В. (2025). Порівняльні дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину та його твердої дисперсної системи. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнародної Internet-конференції (7 листопада 2025 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 159.

10. **Удовицький В.В.**, Лижнюк В.В., Михалець А.Р., Розумненко М.В., Лісовий В.М., Бессарабов В.І. (2026). Інгібування флороглюцинолом окиснення дофаміну: кінетичне дослідження в модельній *in vitro* системі. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture" / for general ed. V. Bessarabov*. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 97-98.

11. Сив'юк О.О., Лижнюк В.В., Даниленко І.О., **Удовицький В.В.**, Лісовий В.М., Бессарабов В.І. (2026). Дослідження фотозахисних властивостей хлорофіл-каротинової пасти в синій зоні спектру. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 140-141.*

12. **Удовицький В. В.**, Лижнюк В. В., Сив'юк О. О., Лісовий В. М., Бессарабов В. І., Гой А. М. (2026). Розробка фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням леводопи. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали XII Міжнародної науково-практичної конференції (9 квітня 2026 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 145-147.*

13. **Удовицький В. В.**, Лижнюк В. В., Лісовий В. М., Розумненко М. В., Заєць В. В., Бессарабов В. І. Маркетингові дослідження асортименту лікарських засобів для фармакотерапії хвороби Паркінсона. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матер. XI Міжнар. наук.-практ. конференції (30 квітня 2026 р., м. Харків) / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. – Х.: НФаУ, 2026., с. 511-512. [https://socpharm.nuph.edu.ua/wp-content/blogs.dir/10/files/2026/06/sotsialna-farmatsiia\\_materialy-2026.pdf](https://socpharm.nuph.edu.ua/wp-content/blogs.dir/10/files/2026/06/sotsialna-farmatsiia_materialy-2026.pdf)

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	25
1 КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ТА ПЕРСПЕКТИВНИХ НАПРЯМІВ ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА.....	35
1.1 Демографічні та епідеміологічні аспекти хвороби Паркінсона .....	35
1.2 Особливості симптоматики хвороби Паркінсона в контексті прогресування захворювання.....	39
1.3 Сучасні уявлення про клітинно-молекулярні механізми патогенезу хвороби Паркінсона .....	44
1.4 Окиснювальний метаболізм леводопи та дофаміну: значення для патогенезу хвороби Паркінсона .....	46
1.5 Огляд сучасних стратегій та новітніх підходів до фармакотерапії хвороби Паркінсона .....	51
1.6 Флавоноїди у стратегії фармакотерапії хвороби Паркінсона: перспективи застосування та механізми дії.....	55
1.7 Майбутнє пролонгованої фармакотерапії: новітні підходи до розробки фармацевтичних композицій на основі полімеру полі(лактид-ко-гліколіду).....	59
1.7.1 Синтез і характеристика фізико-хімічних властивостей полі(лактид-ко-гліколіду).....	59
1.7.2 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів пролонгованої дії на основі PLGA.....	62
1.7.3 Порівняльний аналіз характеристик ін'єкційних фармацевтичних систем пролонгованої дії на основі PLGA .....	64
1.7.4 Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки ін'єкційних фармацевтичних композицій у формі гелів, які формують <i>in situ</i> імпланти .....	66
Висновки до розділу 1.....	69
2 ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ І МЕТОДІВ, ВИКОРИСТАНИХ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ .....	72

2.1	Матеріали та обладнання .....	72
2.2	Розробка спектрофотометричної методики визначення швидкості окиснення дофаміну в модельній хімічній системі .....	74
2.3	Визначення валідаційних характеристик розробленої методики визначення швидкості окиснення дофаміну та критеріїв їх прийнятності .....	78
2.4	Дослідження впливу флавоноїдів на окиснення дофаміну у хімічній системі <i>in vitro</i> .....	80
2.5	Отримання фармацевтичних композицій на основі PLGA у формі гелю, який під час ін'єкційного введення формує імплант <i>in situ</i> .....	81
2.6	Вимірювання часу ін'єкції.....	82
2.7	Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR) .....	82
2.8	Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК).....	83
2.9	Дослідження кінетики вивільнення леводопи із фармацевтичних композицій на основі PLGA <i>in vitro</i> .....	83
2.10	Скануюча електронна мікроскопія (SEM).....	84
2.11	Оцінка подразнювальної дії гелевих композицій леводопи на основі PLGA з використанням HET-CAM тесту .....	84
2.12	Дослідження стабільності розроблених фармацевтичних композицій .	87
2.13	Статистичний аналіз даних .....	88
	Висновки до розділу 2 .....	88
3	РЕЗУЛЬТАТИ ВАЛІДАЦІЇ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ШВИДКОСТІ ОКИСНЕННЯ ДОФАМІНУ В МОДЕЛЬНІЙ ХІМІЧНІЙ СИСТЕМІ IN VITRO ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФЛАВОНОЇДІВ У ЦІЙ СИСТЕМІ .....	90
3.1	Валідація методики визначення швидкості окиснення дофаміну в модельній хімічній системі <i>in vitro</i> .....	90
3.2	Результати експериментальних досліджень з дослідження антиоксидантних властивостей флавоноїдів у хімічній системі окиснення дофаміну <i>in vitro</i> .....	100
	Висновки до розділу 3 .....	110

4	МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ПРОТИПАРКІНСОНІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ.....	113
	Висновки до розділу 4 .....	119
5	РОЗРОБКА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛАСТИВОСТЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ PLGA З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ЛЕВОДОПИ .....	120
	5.1 Розробка складу ін'єкційних фармацевтичних композицій на основі PLGA з пролонгованим вивільненням леводопи.....	120
	5.2 Результати вивчення фізико-хімічних властивостей розроблених фармацевтичних композицій методом FTIR-спектроскопії .....	124
	5.3 Результати вивчення термічних властивостей розроблених фармацевтичних композицій методом ДСК.....	130
	5.4 Результати дослідження <i>in vitro</i> кінетики вивільнення леводопи з розроблених фармацевтичних композицій.....	133
	5.5 Результати дослідження подразнювальної дії розроблених фармацевтичних композицій з використанням тесту HET-CAM .....	135
	5.6 Результати дослідження морфологічних властивостей фармацевтичної композиції з використанням методу SEM .....	142
	5.7 Результати досліджень стабільності розробленої фармацевтичної композиції із леводопою на основі PLGA у формі гелю .....	144
	5.8 Розробка лабораторної технології отримання фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант <i>in situ</i> .....	146
	Висновки до розділу 5 .....	148
6	ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОМИСЛОВОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ПОЛІ(ЛАКТИД-КО-ГЛІКОЛІДУ) З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ЛЕВОДОПИ .....	151

6.1 Розробка профілю якості фармацевтичної композиції на основі полі(лактид-ко-гліколіду) з пролонгованим вивільненням леводопи та вибір системи первинного пакування .....	151
6.2 Розробка технологічної схеми промислового виготовлення фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA та визначення критичних технологічних параметрів процесу.....	154
6.3 Підбір основного обладнання технологічного процесу виготовлення гелю із леводопою на основі PLGA для ін'єкційного введення .....	162
6.4 Аналіз ризиків для якості фармацевтичної композиції із леводопою на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант <i>in situ</i> , при промисловому виробництві .....	166
Висновки до розділу 6 .....	171
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	173
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ.....	176
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА .....	204
ДОДАТОК Б Висновок комісії з питань етики та біоетики наукових досліджень.....	209
ДОДАТОК В Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність АТ «Фармак» .....	210
ДОДАТОК Г Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України .....	211
ДОДАТОК Д Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації КНУТД .....	212

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

CAPA	коригувальні та запобіжні заходи
CQAs	критичні показники якості
EMA	Європейське агентство з лікарських засобів
FDA	Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США
FTIR	інфрачервона спектроскопія з Фур'є-перетворенням
GLP	належна лабораторна практика
GMP	належна виробнича практика
HET-CAM	тест на хоріоалантоїсній мембрані курячого ембріону
ICCVAM	Міжвідомчий комітет США з координації валідації альтернативних методів
ICH	Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів
NMDA	N-метил-D-аспартат (рецептори глутамату)
NMP	N-метилпіролідон
PCL	полікапролактон
PGA	полігліколід
PHB	полі(3-гідроксибутират)
PINK1	ген PTEN-індукованої кінази 1
PLA	полілактид
PLGA	полі(лактид-ко-гліколід)
QbD	якість шляхом проектування
SEM	скануюча електронна мікроскопія
SNCA	ген альфа-синуклеїну
ААДК	ароматична амінокислота декарбоксилаза
ААДК-I	інгібітор периферичної ДОФА-декарбоксилази
АДГ	алкогольдегідрогеназа
АДФ	аденозиндифосфат

АЛДГ	альдегіддегідрогеназа
АМФ	аденозинмонофосфат
АТФ	аденозинтрифосфат
АФІ	активний фармацевтичний інгредієнт
АФК	активні форми кисню
БАС	Бічний аміотрофічний склероз
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕБ	гематоенцефалічний бар'єр
ГМС	глибока мозкова стимуляція
ДМСО	диметилсульфоксид
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДОФАЛ	3,4-дигідроксифенілацетальдегід
ДОФОК	3,4-дигідроксифенілоцтова кислота
ДСК	диференціальна скануюча калориметрія
КАТ	каталаза
КОМТ	катехол-О-метилтрансфераза
МАО	моноамінооксидаза
МАО-Б	моноамінооксидаза типу Б
МОФАЛ	3-метокси-4-гідроксифенілацетальдегід
СОД	супероксиддисмутаза
ТОФА	2,4,5-тригідроксифенілаланін
ХА	хвороба Альцгеймера
ХП	хвороба Паркінсона
ЦНС	центральна нервова система

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Актуальність роботи зумовлена необхідністю підвищення ефективності фармакотерапії нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Паркінсона, яка є найпоширенішим руховим розладом і посідає друге місце серед нейродегенеративних захворювань за частотою після хвороби Альцгеймера. Прогресуючий характер патології, хронічна інвалідизація пацієнтів та значне соціально-економічне навантаження на систему охорони здоров'я визначають пошук нових терапевтичних підходів як одне з пріоритетних завдань сучасної фармацевтичної науки.

Лікарські засоби на основі активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) леводопи протягом багатьох десятиліть залишаються препаратами першого вибору у симптоматичному лікуванні хвороби Паркінсона завдяки своїй доведеній клінічній ефективності. Проте існуючий арсенал лікарських форм леводопи обмежений здебільшого пероральними засобами, що потребують систематичного кількаразового щоденного прийому. Це є суттєвим обмеженням для пацієнтів літнього віку, а також для осіб із дисфагією, когнітивними порушеннями чи зниженою руховою функцією, що в сукупності призводить до зниження прихильності до лікування та погіршення терапевтичних результатів.

Перспективним підходом до подолання зазначених терапевтичних обмежень є створення парентеральних систем пролонгованої дії на основі біодеградуючого біосумісного полімеру полі(лактид-ко-гліколіду) (PLGA). Варіабельність співвідношення мономерних ланок та молекулярної маси полімеру забезпечує широкі можливості для цілеспрямованого регулювання швидкості його гідролітичної деградації, що дозволяє програмувати профіль вивільнення діючої речовини в діапазоні від кількох тижнів до кількох місяців. Застосування таких систем дозволяє суттєво скоротити кратність введення препарату, підтримувати стабільну терапевтичну концентрацію АФІ в плазмі крові та мінімізувати ризик системних небажаних реакцій, зумовлених піковими

коливаннями рівня леводопи. Системи на основі PLGA у формі ін'єкційних гелів, які після підшкірного ін'єкційного введення формують *in situ* імпланти, мають значний потенціал для парентеральної доставки леводопи та можуть стати альтернативою існуючим пероральним формам.

Окремим науковим напрямом у контексті патогенезу хвороби Паркінсона є дослідження процесів оксидативного стресу. За даними літератури, окиснення дофаміну з утворенням активних форм кисню та хінонових похідних є одним із патогенетичних чинників дегенерації дофамінергічних нейронів чорної субстанції, що відіграє значущу роль у розвитку хвороби Паркінсона. У зв'язку з цим науково обґрунтованими є дослідження кінетики окиснення дофаміну та цілеспрямований пошук сполук, здатних ефективно інгібувати цей процес. Ідентифікація таких інгібіторів відкриває перспективи для їх застосування як ад'ювантів у комбінованій фармакотерапії хвороби Паркінсона, забезпечуючи додатково антиоксидантний захист дофамінергічної системи ефект поряд із симптоматичним лікуванням леводопою. Перспективними інгібіторами процесу окиснення дофаміну можуть стати флавоноїди – поліфенольні сполуки з доведеними антиоксидантними властивостями.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.**

Робота виконана у відповідності до:

- наукового напрямку КНУТД № 21/26 «Фундаментальні технології активного довголіття»;
- перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» КНУТД у 2021-2025 рр. (№ держ. реєстрації 0122U000139);
- госпрозрахункової НДР № 380-39-24 (1372) від 03.02.2025 р. «Дослідження біофлавоноїдних сполук з антиоксидантною активністю як потенційних ад'ювантів у складі фармацевтичних композицій для лікування хвороби Паркінсона»;
- ініціативної НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР 0121U114647 (2021–2025 рр.));

- ініціативної НДР «Розробка фармацевтичних композицій з контрольованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР 0123U102539 (2023–2028 рр.)).

#### **Мета та завдання дослідження.**

Метою дисертаційної роботи є розробка технології фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

- розробка та валідація методики окиснення дофаміну *in vitro* як модельної системи для оцінки оксидативного стресу, який відіграє значущу роль у патогенезі хвороби Паркінсона;
- дослідження антиоксидантних властивостей сполук флавоноїдів у розробленій системі окиснення дофаміну та оцінка їхнього потенціалу для використання як ад'ювантів у складі комплексної фармакотерапії хвороби Паркінсона;
- маркетингові дослідження асортименту протипаркінсонічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України;
- розробка лабораторної технології ін'єкційної фармацевтичної композиції на основі полімерного носія полі(лактид-ко-гліколіду) з пролонгованим вивільненням леводопи;
- дослідження та порівняння кінетичних профілів вивільнення леводопи у складі розроблених фармацевтичних композицій на основі PLGA із різним композиційним складом;
- дослідження морфологічних та фізико-хімічних характеристик, а також подразнювальної дії фармацевтичних композицій на основі PLGA із пролонгованим вивільненням леводопи;
- оцінка стабільності фармацевтичних композицій леводопи на основі PLGA з пролонговою дією;
- розробка технологічних аспектів промислового виробництва фармацевтичної композиції на основі полімерного носія PLGA з пролонгованим

вивільненням леводопи та аналіз ризиків для якості під час промислового виробництва на сучасних фармацевтичних підприємствах.

**Об'єкт дослідження** – процеси формування властивостей фармацевтичної композиції на основі полімерного носія полі(лактид-ко-гліколіду) з контрольованим вивільненням АФІ у виробництві нових лікарських засобів з пролонгованою дією для покращення фармакотерапії хвороби Паркінсона.

**Предмет дослідження** – технології фармацевтичних композицій на основі полімерного носія полі(лактид-ко-гліколіду) з пролонгованою дією у розробці та виробництві сучасних лікарських засобів для фармакотерапії хвороби Паркінсона.

**Методи дослідження.** Маркетингові дослідження асортиментного портфелю лікарських засобів для лікування хвороби Паркінсона на фармацевтичному ринку України здійснювали з використанням Міжнародної класифікаційної системи лікарських засобів та інформаційної бази Державного реєстру лікарських засобів України.

Дослідження впливу сполук флавоноїдної природи на процес окиснення дофаміну у модельній хімічній *in vitro* системі вивчали спектрофотометрично.

Дослідження фізико-хімічних властивостей розробленої фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням леводопи виконано з використанням методів інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням (FTIR) та диференційної скануючої калориметрії (ДСК).

Дослідження *in vitro* кінетики вивільнення АФІ із розроблених фармацевтичних композицій пролонгованої дії здійснено з використанням УФ-спектрофотометричного методу.

Визначення морфологічних характеристик отриманих фармацевтичних композицій виконано за допомогою методу скануючої електронної мікроскопії (SEM).

Для оцінки подразнювальної дії розроблених фармацевтичних композицій на основі PLGA у формі гелю, який при підшкірному ін'єкційному введенні формує імплантат *in situ*, використовували тест на хоріоалантоїсній мембрані

курячого ембріона (The Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane Assay (HET-CAM)).

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

У дисертаційній роботі вирішено актуальну науково-технічну задачу розробки ін'єкційної фармацевтичної композиції на основі біодеградуючого полімерного носія PLGA з контрольованим та пролонгованим вивільненням леводопи як перспективного підходу до оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона, а також доведено здатність флавоноїдних сполук інгібувати окиснення нейромедіатора дофаміну в умовах модельної хімічної системи *in vitro*, що обґрунтовує перспективу їхнього використання у складі комбінованих схем лікування цього нейродегенеративного захворювання для антиоксидантного захисту дофамінергічної системи.

При цьому вперше:

- розроблено та проведено валідацію спектрофотометричної методики визначення кінетики окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro*, яка базується на вимірюванні збільшення оптичного поглинання продуктів окиснення дофаміну (дофамінохрому), за довжини хвилі 500 нм залежно від часу;

- досліджено вплив сполук флавоноїдної природи на окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro*. Встановлено, що гесперидин, діосмін, рутин та кверцетин проявляють дозозалежну антиоксидантну активність у досліджуваній системі. Еталонний антиоксидант, аскорбінова кислота у даній експериментальній моделі виявляє найвищу ефективність, знижуючи швидкість реакції окиснення дофаміну у 14,4 раза у кінцевій концентрації у системі 200 мкМ. Серед флавоноїдів найкращою антиоксидантною дією характеризується діосмін, який у кінцевій концентрації 200 мкМ уповільнює реакцію окиснення дофаміну у 5,6 раза ( $K_{H^1_0}=(3,90\pm 0,05)\times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  і  $K_{H^1}(\text{діосмін } 200 \text{ мкМ})=(0,70\pm 0,04)\times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ ). Отримані результати свідчать про перспективу використання досліджуваних флавоноїдів у складі комбінованої

фармакотерапії хвороби Паркінсона з метою антиоксидантного захисту дофамінергічної системи;

- розроблено гелеві фармацевтичні композиції, що містять у складі ДМСО або N-метилпіролідон як органічний розчинник, PLGA (з різними мономерними співвідношеннями 50:50, 65:35, 75:25), леводопу та натрію метабісульфіт у відсотковому співвідношенні 59,8:20:20:0,2 та здатні формувати імплант *in situ* при ін'єкційному введенні. Необхідність включення натрію метабісульфіту до складу ін'єкційних систем обґрунтовується його роллю антиоксиданту, що запобігає окисному розкладанню леводопи;

- доведено, що шляхом варіювання мономерного співвідношення PLGA та типу органічного розчинника (ДМСО або N-метилпіролідон) у складі гелевих фармацевтичних композицій досягається контрольоване та пролонговане вивільнення леводопи впродовж 22–23 діб у модельному середовищі pH=7,4. Встановлено, що композиція зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопи, натрію метабісульфіт у відсотковому співвідношенні 59,8:20:20:0,2 відповідно характеризується оптимальним кінетичним профілем із кумулятивним вивільненням АФІ 87% за 23 доби;

- встановлено за результатами НЕТ-САМ тесту, що гелева фармацевтична композиція з леводопою, натрію метабісульфітом, PLGA (75:25) та N-метилпіролідон, яка формує *in situ* імплант під час ін'єкційного введення, виявляє сильний подразнювальний ефект, тоді як система на основі PLGA (65:35) та ДМСО характеризується слабкою подразнювальною дією, що обґрунтовує перевагу та вищу безпечність використання ДМСО як розчинника;

- розроблено лабораторну технологію фармацевтичної композиції на основі полімерного носія PLGA, ДМСО, леводопи та натрію метабісульфіту у формі гелю, який під час ін'єкційного введення формує імплант *in situ* та забезпечує контрольоване й пролонговане вивільнення АФІ;

- доведено, що розроблена фармацевтична композиція у формі гелю зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопи, натрію метабісульфіт

(59,8%:20%:20%:0,2% відповідно) характеризується стабільністю при зберіганні за температурних режимів  $4,0 \pm 0,5$  °C та  $25,0 \pm 0,5$  °C протягом 3 місяців.

Окрім того:

- проведено маркетингове дослідження фармацевтичного ринку України та встановлено, що група протипаркінсонічних лікарських засобів налічує 93 торговельні найменування препаратів. Частка лікарських засобів для симптоматичної фармакотерапії хвороби Паркінсона у твердих лікарських формах становить 86 препаратів від загальної кількості. При цьому серед таблетованих форм домінують засоби з традиційним вивільненням діючої речовини (79,1%);

- встановлено, що серед розроблених зразків композиція ДМСО/PLGA (50:50)/леводопа/натрію метабісульфіт (59,8:20:20:0,2 мас. %) характеризується найкоротшим часом приготування (3,0 год) та найшвидшим введенням через голку 21G ( $32,3 \pm 0,8$  с);

- встановлено, що включення леводопи до полімерної матриці PLGA у складі *in situ* імпланту відбувається внаслідок утворення водневих зв'язків між АФІ та компонентами системи, що підтверджено на основі результатів, отриманих методами FTIR та ДСК;

- встановлено закономірності зміни морфології сформованого імпланту *in situ* впродовж 20 діб від щільної компактної матриці до пористої структури з ознаками деградації полімерного каркаса, що свідчить про поступовий перехід від дифузійного до деградаційного контрольованого механізму вивільнення леводопи із розробленої композиції;

- обґрунтовано та розроблено технологічний процес виготовлення фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням леводопи з урахуванням специфіки промислового масштабування. Підібрано необхідне технологічне обладнання на основі визначення критичних параметрів процесу. Проведено якісний аналіз ризиків для якості у процесі розробки фармацевтичної композиції за допомогою причинно-наслідкової діаграми Ішикави.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблена технологія фармацевтичної композиції у формі гелю, який формує імплант *in situ* після ін'єкційного введення та забезпечує пролонговане вивільнення леводопи має перспективу промислового масштабування і може бути основою для створення новітніх вітчизняних препаратів для оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона. Розроблена та валідована спектрофотометрична методика визначення швидкості окиснення дофаміну може застосовуватися для дослідження впливу різних АФІ на цей процес, що є корисним під час розробки нових лікарських засобів, спрямованих на підтримання оптимального рівня та функціональності дофаміну.

Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено у діяльність підприємств та наукових організацій України (підтверджено відповідними актами): АТ «Фармак» (м. Київ) та Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ).

Розроблена технологія фармацевтичної композиції на основі біодеградуючого полімерного носія з пролонгованим вивільненням АФІ впроваджена в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю Фармація, промислова фармація на кафедрі промислової фармації КНУТД, використовується при підготовці кваліфікаційних робіт магістрів.

**Особистий внесок здобувача.** Усі наукові положення, методичні підходи, результати досліджень і висновки, викладені в дисертаційній роботі, є результатом самостійної науково-дослідної діяльності здобувача. Автором обґрунтовано актуальність теми дослідження, сформульовано мету та завдання роботи, розроблено дизайн експериментальних досліджень.

Здобувачем особисто виконано повний обсяг експериментальних досліджень, проведено статистичне опрацювання, систематизацію, аналіз та наукову інтерпретацію одержаних результатів. Експериментальна частина роботи виконувалася в навчально-науковій лабораторії молекулярної фармакології, хемогеноміки та біogerонтології Київського національного університету технологій та дизайну під науковим керівництвом доктора

технічних наук, професора Володимира БЕССАРАБОВА в межах відповідних науково-дослідних тем університету.

Положення, висновки та результати, що виносяться на захист, отримані здобувачем особисто. Автором здійснено їхнє теоретичне обґрунтування, узагальнення та впровадження в науково-дослідну роботу фармацевтичного підприємства та наукового інституту, а також в освітньо-науковий процес в закладі вищої освіти. Внесок здобувача у формуванні наукових положень і обґрунтування висновків дисертаційної роботи є визначальним. Постановку наукових завдань та обговорення результатів, формулювання основних положень та висновків дисертаційної роботи проведено разом з науковим керівником.

Особистий внесок здобувача у працях, опублікованих у співавторстві, відображено в розділі «Список публікацій здобувача». Співавторами наукових публікацій є науковий керівник та дослідники, з якими виконувалися окремі етапи експериментальних досліджень. Усі результати, включені до дисертаційної роботи та винесені на захист, отримані за безпосередньої участі здобувача, а його внесок у підготовку спільних публікацій чітко визначений.

**Апробація результатів дисертації.** Наукові результати дисертації апробовано шляхом їх представлення на таких міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях: IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2022); 66<sup>th</sup> international conference for students of Physics and Natural sciences «Open Readings 2023» (Vilnius, 2023); VI Міжнародній науково-практичній конференції «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття» (Київ, Львів, 2023); XIX Науковій конференції, присвяченій 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка «Львівські хімічні читання» (Львів, 2023); 67<sup>th</sup> international conference for students of Physics and Natural sciences «Open Readings 2024» (Vilnius, 2024); VII Міжнародній (XVII Українській) науковій конференції студентів, аспірантів і

молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)» (Вінниця, 2024); Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (Харків, 2024), IV міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2024); Міжнародній науково-технічній конференції «Перспективні полімерні матеріали та технології» (Львів, 2024); Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (Харків, 2025); VII міжнародній науково-практичній конференції «KyivLvivPharma-2025. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття» (Київ, Львів, 2025); XIII науково-практичній конференції з міжнародною участю Школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука, інновації та якість в сучасному фармацевтичному виробництві», присвяченій 100-річчю компанії Фармак (м. Київ, 2025); XII Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (м. Харків, 2026); XI Міжнародній науково-практичній конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (м. Харків, 2026).

**Публікації.** Результати дослідження опубліковано в 21 науковій праці, з яких: 6 статей – у фахових наукових виданнях України категорії Б, з них 5 – у фахових виданнях за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація; 2 статті – у наукових виданнях, які індексуються у міжнародній наукометричній базі даних Scopus; 13 тез доповідей на наукових конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел (200 найменувань на 29 сторінках), 5 додатків (на 9 сторінках), містить 26 таблиць та 32 рисунка. Основний текст роботи викладено на 151 сторінці. Загальний обсяг роботи становить 212 сторінок.

# 1 КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ТА ПЕРСПЕКТИВНИХ НАПРЯМІВ ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

## 1.1 Демографічні та епідеміологічні аспекти хвороби Паркінсона

Нейродегенеративні захворювання вважаються одними із найважчих проблем сучасності, оскільки характеризуються прогресуючим ураженням нервової системи та незворотним порушенням її функцій. До найпоширеніших захворювань цієї групи належать хвороба Альцгеймера (ХА), хвороба Паркінсона (ХП), хвороба Гантінгтона, бічний аміотрофічний склероз (БАС), тощо [1-3]. Усі ці розлади впливають на якість та тривалість життя, актуальним залишається пошук та вдосконалення ефективних підходів до фармакотерапії, спрямованих на уповільнення прогресування патологічного процесу та зменшення вираженості симптомів.

Хвороба Паркінсона – це прогресуюче нейродегенеративне захворювання, що переважно вражає осіб літнього та старечого віку. Її поширеність у світі перевищує 10 млн випадків, причому більшість із них діагностується після 60 років. Патоморфологічною основою ХП є дегенерація дофамінергічних нейронів компактної частини чорної субстанції та накопичення неправильно згорнутого  $\alpha$ -синуклеїну з утворенням внутрішньоклітинних включень – тілець і нейритів Леві [4-6]. У міру прогресування хвороби Паркінсона дегенерація нейронів і тілець Леві починає спостерігатися й в інших відділах головного та спинного мозку, а також на периферії.

Основні моторні прояви включають брадикінезію, тремор спокою, м'язову ригідність і постуральну нестабільність [4]. Окрім цього, часто спостерігається широкий спектр немоторних симптомів, зокрема порушення сну, запор, депресія, гіпосмія та когнітивні розлади [4-7]. Важливо, що частина немоторних проявів може передувати моторним симптомам на кілька років, що вказує на їхній потенціал як на ранні клінічні маркери захворювання [3, 8].

Згідно з даними програми Глобального дослідження тягаря хвороб, травм та факторів ризику, у 2023 році у світі налічувалося приблизно 11,67 млн осіб із хворобою Паркінсона, а також близько 0,42 млн смертей, пов'язаних із цим захворюванням [9]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2019 році у світі було зареєстровано понад 8,5 млн випадків ХП, що майже вдвічі перевищує показники 1996 року [10]. Відзначається, що ХП має одні з найвищих темпів зростання серед неврологічних захворювань за показниками інвалідизації, так і смертності протягом останніх десятиліть [11].

У глобальному розподілі хвороби Паркінсона (ХП) спостерігаються виражені географічні відмінності, які, ймовірно, зумовлені варіаціями демографічної структури населення, рівнем доступу до системи охорони здоров'я та діагностичними можливостями в різних регіонах. Стандартизована за віком поширеність хвороби Паркінсона та її статеві відмінності у країнах Європи у 2023 році з акцентом на держави, географічно та соціально-економічно наближені до України, наведено у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1 – Стандартизована за віком поширеність хвороби Паркінсона та її статеві відмінності в країнах Європи у 2023 році, з фокусом на держави, наближені до України за географічним положенням та соціально-економічними характеристиками [8]

№	Країна	Загальна поширеність (на 100 000)	95% ДІ	Різниця ч–ж (на 100 000)
1	Україна	26,6	22,0–32,1	26,5
2	Молдова	49,4	39,2–58,5	31,6
3	Румунія	104,5	86,9–118,9	42,6
4	Польща	112,9	100,9–125,7	38,7
5	Угорщина	122,1	116,2–129,3	93,5
6	Словаччина	94,8	77,5–114,3	39,4
7	Чехія	112,0	92,9–125,9	26,8
8	Австрія	109,2	95,5–125,9	45,4
9	Литва	59,7	49,6–69,5	31,7

Продовження таблиці 1.1

10	Латвія	61,5	51,8–69,5	36,7
11	Естонія	107,7	98,4–118,3	51,9
12	Сербія	100,1	83,6–116,4	37,4
13	Болгарія	109,1	90,6–124,8	22,3
14	Хорватія	110,2	91,9–132,8	22,1
15	Боснія і Герцеговина	107,7	87,3–128,4	44,2
16	Словенія	113,0	93,4–128,4	46,9
17	Албанія	111,3	91,4–134,9	30,4
18	Північна Македонія	113,2	91,0–134,2	39,1
19	Чорногорія	109,8	88,8–132,4	39,0
20	Греція	136,0	119,9–152,5	69,1
21	Німеччина	197,8	187,3–209,7	72,3

ДІ — довірчий інтервал; різниця ч–ж — між чоловіками і жінками (на 100 000)

Поширеність хвороби Паркінсона тісно залежить від віку. Встановлено виражене зростання стандартизованого за віком показника поширеності: від 0,27 на 100 000 серед чоловіків і 0,18 серед жінок у віковій групі 20–24 роки до 3006,4 та 2102,8 відповідно серед осіб віком 95 років і старше [9, 12]. Такий різко виражений віковий градієнт підкреслює визначальну роль старіння у формуванні тягаря хвороби Паркінсона та обґрунтовує необхідність впровадження віково-орієнтованих підходів до скринінгу, раннього виявлення та організації довготривалого догляду.

У проспективному дослідженні, опублікованому колективом авторів на чолі з Su D. в журналі «The BMJ» у 2025 році, прогнозується зростання глобальної кількості осіб із хворобою Паркінсона до 25,2 млн до 2050 року, що на 112% перевищує рівень 2021 року. Найбільший приріст очікується серед осіб похилого віку та в країнах із середнім рівнем соціально-демографічного

індексу [12]. Прогнозоване зростання тягаря ХП підкреслює її значущість як однієї з ключових проблем громадського здоров'я, з істотним впливом на пацієнтів, осіб, що здійснюють догляд, і систему охорони здоров'я.

Протягом останніх п'яти десятиліть уявлення про хворобу Паркінсона суттєво змінилися в епідеміологічному та клінічному аспектах. У 1970–1980-х роках систематичні дані залишалися обмеженими, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем доходу. У цей період діагноз зазвичай встановлювали до 65 років [13], що було зумовлено як демографічними особливостями, так і обмеженою чутливістю методів раннього виявлення [14]. Фармакотерапевтичні можливості були обмеженими, оскільки лікування препаратами з активним фармацевтичним інгредієнтом леводопою ще не було широко доступним, а медіана виживаності становила близько 9,4 року для пацієнтів віком до 70 років [15]. Відсутність стандартизованих діагностичних критеріїв додатково спричиняла значну гіподіагностику та запізніле виявлення, особливо при нетреморних і атипичних формах [16].

У 1990–2000-х роках широке впровадження терапії на основі препаратів із активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) леводопою та зростання обізнаності щодо хвороби сприяли підвищенню виживаності та частоти виявлення хвороби Паркінсона (ХП) [15, 17]. Водночас ці позитивні зміни переважно спостерігалися у країнах із високим рівнем доходу [18]. У цей період також зросла стандартизована за віком захворюваність, що частково пов'язано зі старінням населення та вдосконаленням діагностичних підходів [17, 19]. Попри це, затримки встановлення діагнозу залишалися значними, особливо за переважання немоторних симптомів [20].

У 2010-х – на початку 2020-х років спостерігалось подальше глобальне зростання захворюваності на ХП, найшвидше – у країнах із середнім рівнем доходу, що відображає демографічне старіння та розширення діагностичного охоплення [18, 21]. Клінічне розуміння хвороби розширилося за рахунок включення немоторних проявів, однак рання діагностика та довготривале ведення залишалися обмеженими в умовах ресурсних обмежень [22]. У США

діагноз часто встановлювався на пізніх стадіях ( $\approx 78$  років) [23], тоді як у Південній Кореї лише 46% пацієнтів досягали 10-річної виживаності [24]. Одночасно зростала тривалість життя з інвалідністю, переважно внаслідок когнітивних і психіатричних порушень [21, 23, 25].

Отже, за останні п'ять десятиліть хвороба Паркінсона пройшла виражений епідеміологічний і клінічний перехід – від недостатнього виявлення та обмежених терапевтичних можливостей до пізнішої діагностики, ширшого застосування лікування на основі препаратів із леводопою, збільшення тривалості життя та зростання тривалого тягара інвалідизації. Це зумовило перехід до більш складної, довготривалої та мультидисциплінарної моделі ведення пацієнтів.

## **1.2 Особливості симптоматики хвороби Паркінсона в контексті прогресування захворювання**

Першу спробу описати початок та прогресування хвороби Паркінсона зробили Hoehn M. and Yahr M. у 1967 році [26]. У їхньому дослідженні пацієнтів обстежували протягом двох років, фіксуючи такі ознаки, як анамнез, супутні захворювання, неврологічні ускладнення, прогресування захворювання та рівень інвалідності. Цікаво, що старіння та стать не мали суттєвого впливу на частоту виникнення ХП. Тремор та ригідність були визнані найхарактернішими початковими симптомами, хоча також були описані затримка початку рухів та їх уповільнення. Вони дійшли висновку, що для кореляції з прогресуванням захворювання та визначення певного, ймовірного та можливого паркінсонізму потрібен точніший опис окремих кардинальних симптомів. Вони також описали ступінь інвалідності у пацієнтів з ХП, який корелює з прогресуванням захворювання, що призвело до визначення 5 різних стадій, які називаються шкалою Hoehn and Yahr. Кожна стадія має визначені рухові порушення та інвалідність, за якими пацієнтів можна класифікувати під час прогресування захворювання. Ця оригінальна шкала пізніше була модифікована Товариством

рухових розладів, хоча вона досі є однією з найчастіше використовуваних шкал для оцінки прогресування ХП [27]. Два роки потому Schwab R. S. представив шкалу активності повсякденного життя, спрямовану на оцінку порушення мобільності пацієнтів з хворобою Паркінсона під час їхньої повсякденної діяльності [28]. Ця шкала надає відсоток щодо повсякденного життя пацієнта залежно від симптомів, що проявляються при цьому захворюванні.

У 1988 році Британський банк мозку Товариства хвороби Паркінсона (UKPDSBB) запропонував першу форму клінічних діагностичних критеріїв для хвороби Паркінсона, розроблену Gibb, W. R. та Lees, A. J. [29]. У цих рекомендаціях виділили три різні рівні процесу класифікації, включаючи діагностичні, виключні та допоміжні критерії, як описано нижче.

Клінічні діагностичні критерії UKPDSBB для хвороби Паркінсона:

1) діагностичні критерії: наявність брадикінезії та принаймні одного з наступних симптомів: м'язова ригідність, тремор спокою 4–6 Гц та постуральна нестабільність (не спричинена іншими розладами);

2) критерії виключення: наявність в анамнезі повторних інсультів або травм голови, енцефаліту, раннього тяжкого ураження вегетативної нервової системи або деменції, симптому Бабінського, негативної реакції на лікування леводопою та впливу МРТР (1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину).;

3) підтверджувальні критерії (обов'язково щонайменше три): односторонній початок, тремор спокою, прогресуючий перебіг, стійка асиметрія, відмінна відповідь на дофамінергічну терапію, дискінезія, викликана леводопою, позитивна відповідь на леводопу п'ять років або більше та клінічний перебіг захворювання десять років або більше [26].

Деякі з головних досягнень рекомендацій UKPDSBB полягали в тому, що брадикінезія вважалася основним руховим симптомом, а відповідь на дофамінергічну терапію також була включена до діагностичних критеріїв. Частоту тремору та причину постуральної нестабільності було визначено з метою виключення інших неврологічних розладів. Крім того, були створені детальні критерії виключення, зокрема негативна відповідь на лікування

леводопою. За останні 20 років було розроблено кілька інших критеріїв, хоча рекомендації UKPDSBB були одними з найбільш широко використовуваних у клінічних випробуваннях і практиці. У 1999 році групою на чолі з Gelb, D. J. було описано вдосконалені критерії, спрямовані на відрізнєння хвороби Паркінсона від інших супутніх станів [30]. Подібно до попередніх досліджень розрізняли три рівні хвороби Паркінсона: достовірну, ймовірну та можливу. Основне відхилення полягало в тому, що вони обмежували діагностику достовірної хвороби Паркінсона невропатологічним підтвердженням і стверджували, що лише ймовірну та можливу хворобу Паркінсона можна ідентифікувати за критеріями класифікації. На відміну від рекомендацій UKPDSBB, де односторонній початок був лише допоміжним критерієм, у критеріях [30] асиметричний початок був кардинальною ознакою разом із тремором спокою, брадикінезією та ригідністю. Пацієнти з ймовірною хворобою Паркінсона повинні проявляти ці типові ознаки принаймні протягом трьох років без розвитку будь-яких інших атипичних симптомів, а також, потрібна позитивна відповідь на дофамінергічну терапію [31].

У 2015 році були запропоновані критерії нові клінічні діагностичні критерії хвороби Паркінсона (MDS-PD, які доповнили традиційні діагностичні підходи врахуванням немоторних симптомів. На відміну від попередніх підходів, ці критерії враховують не лише моторні, а й немоторні прояви захворювання, зокрема порушення сну, автономну дисфункцію, психічні розлади та порушення нюху. Важливою особливістю MDS-PD стало включення основних продромальних симптомів хвороби Паркінсона, таких як розлад поведінки під час фази швидкого сну (RBD), закреп, гіпосмія та депресія, що сприяло підвищенню точності ранньої діагностики захворювання [32].

У науково-літературних джерелах повідомляється, що до 80% дофамінергічних клітин у нігостріатальній системі втрачаються до того, як починають проявлятися кардинальні рухові ознаки хвороби Паркінсона [33]. У більшості випадків симптоми починаються з одного боку тіла, а на контралатеральному боці з'являються протягом кількох років. Постава тіла стає

сутулою, спостерігається аксіальна та кінцівкова ригідність з феноменом зубчастого колеса або без нього, тенденція до шаркаючої ходи та відсутність розмаху рук під час ходьби. Брадикінезія може призвести до безвиразного обличчя (гіпомімія), а амплітуда рухів почерком зменшується (мікрографія). Близько 80% пацієнтів мають тремор кінцівок; найчастіше це тремор рук типу "кочення таблетки" у стані спокою, пов'язаний із тенденцією великого та вказівного пальців стикатися один з одним і виконувати круговий рух [34]. Інші порушення ходи включають блокування, нерішучість та запаморочення, коли кроки поступово стають меншими й швидшими, що може призвести до втрати рівноваги та падінь. Від 25 до 60% пацієнтів відчувають завмирання рухів, зазвичай через кілька років після діагностування [35].

Основні моторні та немоторні симптоми хвороби Паркінсона наведено в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2 – Основні моторні і немоторні симптоми хвороби Паркінсона [35-41]

Ознака	Час	Частота прояву, %
Первинні моторні симптоми		
Тремор спокою	При встановленні діагнозу або пізніше	~ 70
Акінезія	При встановленні діагнозу	100
Ригідність	При встановленні діагнозу або пізніше	~ 90
Ранні немоторні симптоми		
Гіпосмія	Може передувати діагнозу	25–97
Слабкість	Може передувати діагнозу	~ 60
Депресія	Може передувати діагнозу	~ 25
Розлади поведінки у фазі сну	Може проявлятися за 15 і більше років до встановлення діагнозу	~ 30
Закрепи	Може передувати діагнозу	~ 30

Продовження таблиці 1.2

Пізнi симптоми		
Стійкі до лікування аксіальні симптоми: <ul style="list-style-type: none"> <li>• блокада під час ходіння/постуральна нестійкість/падіння;</li> <li>• дисфагія</li> </ul>	5–10 років після появи перших симптомів	~ 90 через 15 років захворювання ~ 50 через 15 років захворювання
Психічні розлади (тривога)	5–10 років після появи перших симптомів	~ 55
Розлади вегетативної нервової системи: <ul style="list-style-type: none"> <li>• постуральне запаморочення;</li> <li>• сіалорея;</li> <li>• нетримання сечі;</li> <li>• ніктурія;</li> <li>• сексуальна дисфункція</li> </ul>	5–10 років після появи перших симптомів	~ 15 ~ 30 ~ 35 ~ 35 ~ 20
Когнітивні порушення: <ul style="list-style-type: none"> <li>• помірні когнітивні розлади;</li> <li>• деменція</li> </ul>	Найчастіше посилюються в разі прогресування захворювання	~ 35 при встановленні діагнозу, 50 – через 5 років > 80 через 20 років після встановлення діагнозу

Наразі рання ідентифікація все ще складна. Однією з потенційних стратегій є виявлення молекулярних змін, які можна визначити для продромальних симптомів хвороби Паркінсона. Використання інтелектуальних пристроїв та носимих датчиків також може надати важливі дані для виявлення продромальних симптомів хвороби Паркінсона шляхом аналізу сну, дефекації (запорів) та психічного здоров'я (депресії). Це може допомогти раніше

розпізнати початок захворювання та розробити нові нейропротекторні методи лікування для покращення ремісії хвороби Паркінсона.

### 1.3 Сучасні уявлення про клітинно-молекулярні механізми патогенезу хвороби Паркінсона

Хвороба Паркінсона є багатофакторним нейродегенеративним захворюванням, патогенез якого зумовлений складною взаємодією генетичних чинників і факторів навколишнього середовища. До ключових молекулярних і клітинних механізмів, що лежать в основі прогресуючої загибелі дофамінергічних нейронів, належать: накопичення агрегатів неправильно згорнутих білків, дисфункція убіквітин-протеасомної системи та аутофагії, мітохондріальна недостатність, оксидативний стрес, ексайтотоксичність, нейрозапалення, а також мутації генів, асоційованих із розвитком захворювання (SNCA, LRRK2, PINK1) [42, 43]. Схему, що відображає участь зазначених факторів і сигнальних шляхів у дегенерації дофамінергічних нейронів при хворобі Паркінсона, наведено на рисунку 1.1.

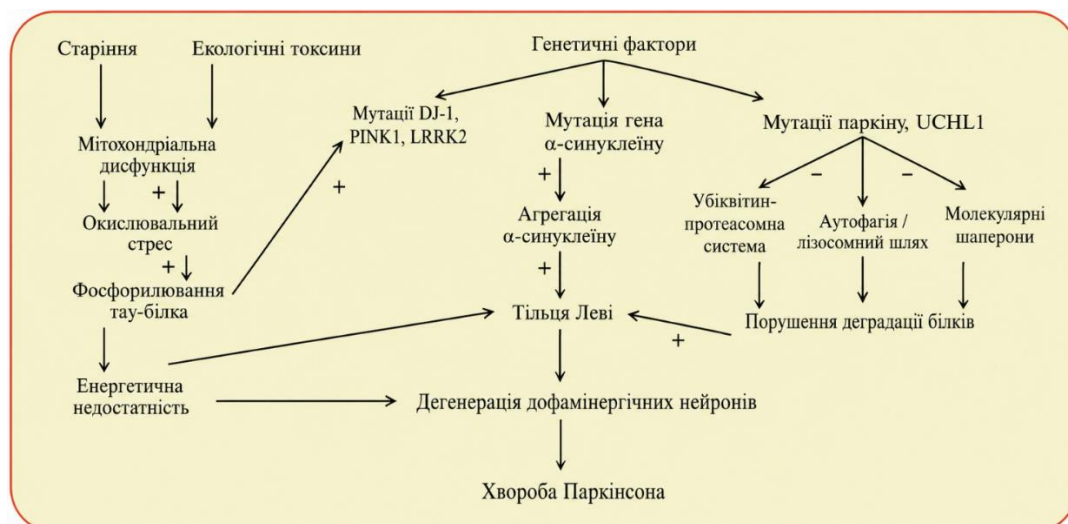


Рисунок 1.1 – Схематичне зображення участі різних факторів та сигнальних шляхів у дегенерації дофамінергічних нейронів при хворобі Паркінсона [43]

Основні молекулярні та клітинні механізми, що беруть участь у патології хвороби Паркінсона, наведено у таблиці 1.3.

Таблиця 1.3 – Основні молекулярні та клітинні механізми, що беруть участь у патології хвороби Паркінсона [44-50]

<b>Механізм</b>	<b>Роль у патології хвороби Паркінсона</b>	<b>Ефекти</b>
Агрегація $\alpha$ -синуклеїну	Неправильно згорнутий $\alpha$ -синуклеїн утворює токсичні олігомери та фібрили, накопичуючись у вигляді тілець Леві в дофамінергічних нейронах	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Порушує синаптичну передачу</li> <li>– Пригнічує деградацію білків</li> <li>– Поширюється пріоноподібно між нейронами</li> </ul>
Оксидативний стрес	Надлишок активних форм кисню внаслідок мітохондріальної дисфункції, метаболізму дофаміну та нейрозапалення	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Перекисне окиснення ліпідів</li> <li>– Пошкодження ДНК та білків</li> <li>– Індукція неправильного згортання <math>\alpha</math>-синуклеїну</li> </ul>
Ферроптоз	Залізо залежний механізм загибелі клітин за участю ліпідних пероксидів, що спостерігається при дегенерації дофамінергічних нейронів	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Надмірне накопичення іонів заліза</li> <li>– Виснаження GPX4</li> <li>– Перекисне окиснення мембранних ліпідів</li> </ul>
Мітохондріальна дисфункція	Порушення активності комплексу I дихального ланцюга призводить до енергетичної недостатності та посиленого утворення АФК	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Виснаження АТФ</li> <li>– Посилений оксидативний стрес</li> <li>– Вивільнення цитохрому c та індукція апоптозу</li> </ul>
Нейрозапалення	Активізація мікроглії та астроцитів зумовлює хронічне запалення з вивільненням прозапальних цитокінів	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Вивільнення TNF-<math>\alpha</math> та IL-1<math>\beta</math></li> <li>– Підвищення проникності ГЕБ</li> <li>– Подальше пошкодження нейронів</li> </ul>
Дисбіоз кишечника	Порушення складу мікробіоти впливає на вісь кишечник–мозок, сприяючи запаленню та агрегації $\alpha$ -синуклеїну	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Підвищення кишкової проникності</li> <li>– Зростання рівня ендотоксинів</li> <li>– Активізація системного імунного запалення</li> </ul>

Представлені в таблиці механізми відображають багатofакторний патофізіологічний вплив різних чинників на хворобу Паркінсона, в якій кожен із процесів є взаємозалежним. Агрегація  $\alpha$ -синуклеїну індукує мітохондріальну дисфункцію і нейрозапалення; оксидативний стрес, своєю чергою, посилює неправильне згортання білків і активацію мікроглії; дисбіоз кишечника через вісь «кишечник – мозок» підтримує системне запалення та сприяє поширенню патологічного  $\alpha$ -синуклеїну. Розуміння цих механізмів є необхідною передумовою для розробки терапевтичних стратегій, спрямованих не лише на корекцію нейромедіаторного дисбалансу, а й на сповільнення нейродегенеративного процесу в цілому [44-48].

#### **1.4 Окиснювальний метаболізм леводопи та дофаміну: значення для патогенезу хвороби Паркінсона**

Дофамін – біогенний амін групи катехоламінів, який відіграє центральну роль у функціонуванні ЦНС, забезпечуючи регуляцію моторного контролю, когнітивної діяльності, емоційної поведінки та нейроендокринної секреції. Оскільки дофамін не проходить через гематоенцефалічний бар'єр, його фізіологічно значущі концентрації в смугастому тілі підтримуються завдяки локальному синтезу в дофамінергічних нейронах головного мозку [51, 52]. Водночас значна частка дофаміну в організмі синтезується поза межами ЦНС, переважно в мозковій речовині надниркових залоз [52]. За високих концентрацій дофамін взаємодіє не лише з дофамінергічними рецепторами, а й з  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренорецепторами, що лежить в основі його використання як засобу при шоківих станах, артеріальній гіпотензії та гострій серцево-судинній і нирковій недостатності [51, 53].

Підтримання фізіологічного рівня дофаміну є необхідною умовою нормального функціонування нервової системи, тоді як порушення його метаболізму пов'язане з розвитком хвороби Паркінсона, а також інших нейродегенеративних розладів [54]. Через високу схильність до окиснення

дофамін зазнає деградації в умовах оксидативного стресу, що призводить до зниження його вмісту та утворення реактивних токсичних метаболітів, зокрема активних форм кисню, дофамінових хінонів і 3,4-дигідроксифенілацетальдегіду [55]. Оскільки зазначені процеси відбуваються безпосередньо в дофамінергічних нейронах, вони створюють локальне джерело оксидативного навантаження, що сприяє прогресуючому ушкодженню цих клітин і розглядається як один із ключових механізмів їх селективної дегенерації при хворобі Паркінсона. Основні шляхи окиснення дофаміну, а також його метаболічного попередника, – леводопи, наведено на рисунку 1.2.

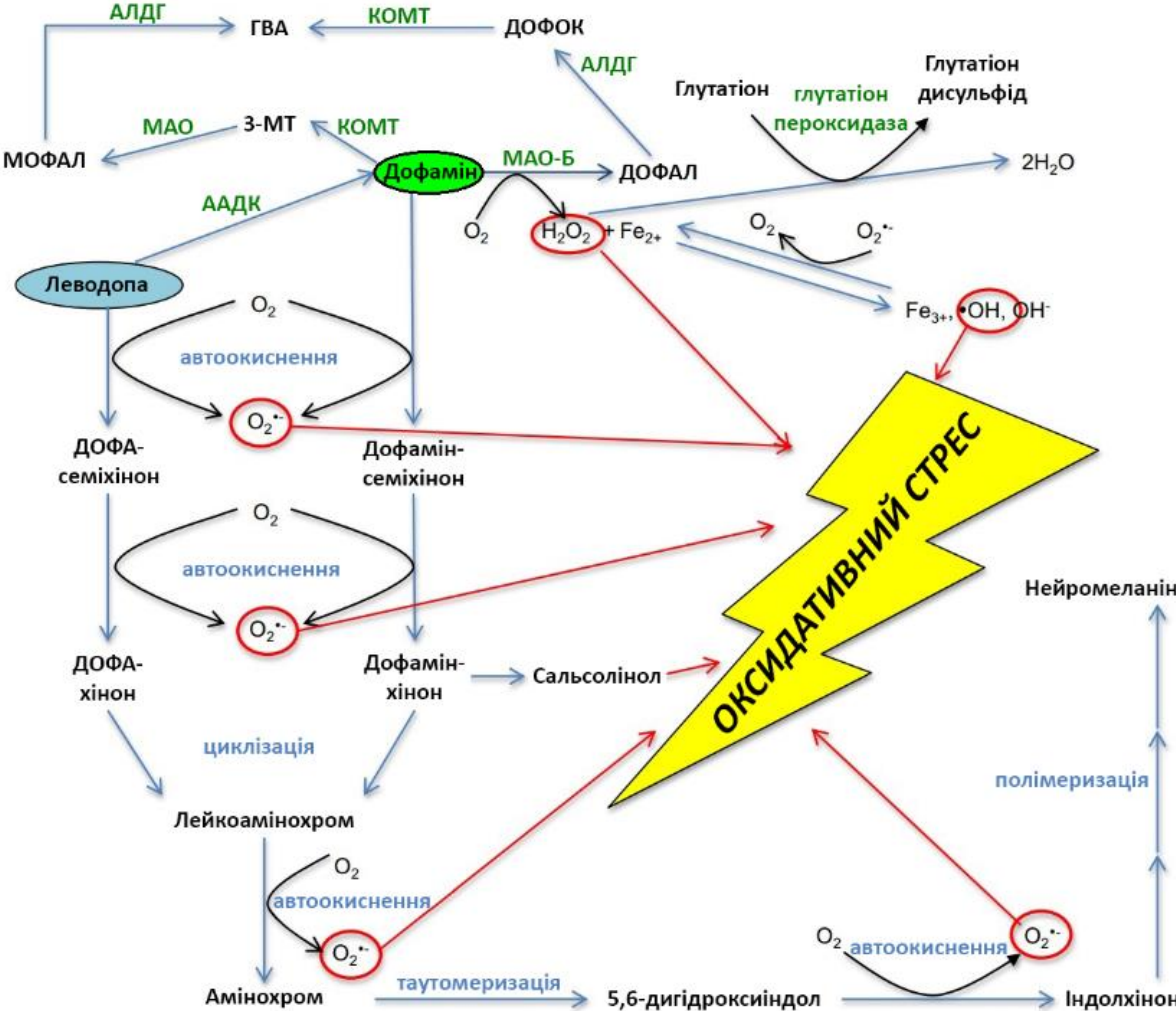


Рисунок 1.2 – Схема взаємозв’язку окиснення леводопи і дофаміну в умовах оксидативного стресу [56]

Дофа-хінон і дофамін-хінон є проміжними продуктами окиснення леводопи та дофаміну відповідно; обидві сполуки мають споріднену структуру та здатні утворювати широкий спектр токсичних похідних. Внутрішньомолекулярна циклізація за участю аміногрупи, що атакує електрофільний хіноновий цикл, зумовлює послідовне утворення лейкоамінохромів, які згодом окиснюються до амінохромів і таутомеризуються до 5,6-дигідроксиіндолів – безпосередніх попередників нейромеланіну [57].

Нейромеланін – темний пігмент головного мозку, локалізований переважно в чорній субстанції, – має здатність зв'язувати низку екзогенних токсинів і катіонів металів. Особливе значення має його взаємодія з іонами заліза: акумулюючи залізо, нейромеланін обмежує каталітичне утворення гідроксильних радикалів за реакцією Фентона та, відповідно, знижує інтенсивність оксидативного стресу [58]. Водночас в умовах вираженого окисного навантаження сам нейромеланін зазнає деградації внаслідок ліпопероксидації, що супроводжується вивільненням раніше депонованих іонів металів і токсичних лігандів. Це радикально змінює його функціональну роль: нейропротекторний ефект трансформується у нейротоксичний [59].

З огляду на зазначене, шлях автоокиснення катехоламінів до нейромеланіну розглядається як патогенетично значущий при хворобі Паркінсона. Протекторна роль пігменту реалізується переважно в нормі та на ранніх стадіях захворювання, коли він стримує прогресування нейродегенеративного процесу; у міру вичерпання компенсаторних механізмів його вплив набуває прооксидантного характеру.

У присутності іонів заліза дофамін-хінон може окиснюватися іншим шляхом, утворюючи нейротоксичний 6-гідроксидофамін-хінон, подальший метаболізм якого продукує АФК, викликаючи оксидативний стрес [60, 61]. Цю сполуку навіть використовують для спричинення деградації дофамінергічних нейронів лабораторних тварин у вивченні хвороби Паркінсона та тестуванні нових протипаркінсонічних засобів [62]. У роботі Hernández-Baltazar D. та співавт. описано три основні механізми нейротоксичної дії

6-гідроксидофаміну:

1) його внутрішньо- та позаклітинне автоокиснення з утворенням активних форм кисню, зокрема перекису водню, супероксидних та гідроксильних радикалів;

2) утворення перекису водню внаслідок метаболічних перетворень за участю моноаміноксидази (MAO);

3) пряме інгібування мітохондріального комплексу I (НАДН-убіхінон-оксидоредуктази) [63].

За участі сальсолінол-синтази дофамін-хінон може перетворюватися на сальсолінол – нейротоксичну сполуку, що індукує оксидативний стрес і спричиняє мітохондріальну дисфункцію шляхом інгібування електронно-транспортного ланцюга [64]. Подальше метилювання сальсолінолу за участі N-метилтрансферази призводить до утворення N-метилсальсолінолу, який характеризується ще вищою нейротоксичністю. Ці похідні здатні інгібувати низку ферментів, критично важливих для нейронального гомеостазу, зокрема тирозингідроксилазу (ТГ), катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ) та моноаміноксидазу А (MAO-A) [65].

Окрім цього, дофамінові хінони активно взаємодіють із тіольними (сульфгідрильними) групами амінокислот, пептидів і білків з утворенням 5-цистеїніл-похідних [65]. Оскільки залишки цистеїну часто входять до складу активних центрів ферментів і структурних білків, така ковалентна модифікація може спричиняти конформаційні зміни, інгібування ферментативної активності та порушення клітинних функцій, що в сукупності реалізує її токсичний потенціал [66].

Таким чином, оксидативний стрес є одним із ключових патогенетичних механізмів хвороби Паркінсона, оскільки він індукує пошкодження ліпідів, білків і нуклеїнових кислот, а також впливає на зниження ефективності фармакотерапії препаратами з леводопою. Зокрема, окиснювальні перетворення леводопи, а також дофаміну, на який вона перетворюється, супроводжуються

утворенням реактивних метаболітів, що додатково посилює генерацію активних форм кисню, формуючи патологічний каскад.

За даними сучасної наукової літератури, серед сполук, здатних запобігати оксидативному стресу та знижувати його прояви при хворобі Паркінсона, особливу увагу привертають природні поліфенольні сполуки, зокрема флавоноїди [57]. Їхній виражений антиоксидантний потенціал реалізується шляхом прямої нейтралізації активних форм кисню (АФК) і азоту, хелатування іонів металів змінної валентності (насамперед  $Fe^{2+}$ ) та інгібування ключових прооксидантних ферментів, що дозволяє ефективно нівелювати вільнорадикальне пошкодження в нейрональному мікрооточенні [50, 57, 67]. Окремі представники цього класу виявляють мультитаргетну нейропротекторну та протизапальну активність: модулюють мітохондріальну функцію, активують сигнальний шлях Nrf2/ARE як головний регулятор антиоксидантного захисту клітини, а також пригнічують патологічну агрегацію  $\alpha$ -синуклеїну – ключову ланку патогенезу нейродегенерації [50, 57, 67].

Поряд із флавоноїдами, здатність обмежувати оксидативне пошкодження при паркінсонізмі демонструє низка інших класів біоактивних сполук. Зокрема, у літературних джерелах повідомляється, що поліфеноли ресвератрол і куркумін стимулюють аутофагію та покращують біогенез мітохондрій через активацію осі SIRT1/PGC-1 $\alpha$ , а також знижують рівень мікрогліально-індукованого нейрозапалення [68]. Гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, кавова, ферулова) характеризуються високою біодоступністю для тканин головного мозку, ефективно перехоплюють радикали супероксиду та гідроксилу і захищають дофамінергічні нейрони від глутаматної ексайтотоксичності. Каротиноїди астаксантин і лікопін завдяки вираженій ліпофільності легко проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, вбудовуються в клітинні та мітохондріальні мембрани і запобігають їх перекисному окисненню [69]. Вони також модулюють імунну відповідь, знижують ризик серцево-судинних і нейродегенеративних захворювань та проявляють протипухлинні й фотопротекторні властивості [69, 70]. Крім того, ендогенні антиоксиданти та їхні прекурсори, зокрема коензим

Q10, мелатонін і N-ацетилцистеїн, безпосередньо підтримують функціонування мітохондріального дихального ланцюга (комплекс I) та відновлюють внутрішньоклітинний пул глутатіону [68, 69].

Таким чином, флавоноїди та інші антиоксидантні сполуки можуть стати перспективним доповненням до сучасної фармакотерапії хвороби Паркінсона, сприяючи зниженню інтенсивності оксидативного стресу та мінімізації пов'язаного з ним ушкодження дофамінергічних нейронів.

### 1.5 Огляд сучасних стратегій та новітніх підходів до фармакотерапії хвороби Паркінсона

Зважаючи на те, що етіологія та патогенез хвороби Паркінсона є багатофакторними та залишаються до кінця не вивченими, то наразі немає методів лікування її причини, а сучасні терапевтичні підходи загалом класифікуються на фармакотерапію дофамінергічними лікарськими засобами, симптоматичне лікування недофамінергічними препаратами та хірургічні втручання. У таблиці 1.4 узагальнено різні сучасні підходи, які наразі застосовуються у фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Таблиця 1.4 – Сучасні методи лікування та профілактики хвороби Паркінсона [71-76]

Лікарський засіб / Метод	Механізм дії	Клінічна роль / Примітки	Обмеження / Побічні ефекти
<b>I. Дофамінергічна терапія</b>			
<b>Леводопа + карбідопа / бенсеразид</b>	Леводопа є попередником дофаміну, який проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ); карбідопа/ бенсеразид – інгібітори ДОФА-декарбоксилази – блокують периферичний метаболізм, підвищуючи доступність у ЦНС.	Золотий стандарт. Найефективніший контроль моторних симптомів на будь-якій стадії ХП.	Рухові флуктуації (феномен «зношування»), дискінезії під час тривалого застосування.

<b>Агоністи дофаміну:</b> праміпексол, ропінірол, ротиготин	Пряма стимуляція D2/D3-рецепторів стріатуму, що обходить пресинаптичний нейрон.	Монотерапія на ранніх стадіях або ад'ювант до леводопи; довший T <sub>1/2</sub> знижує ризик ранніх флуктуацій.	Розлади контролю імпульсів, галюцинації, порушення сну, набряки.
<b>Інгібітори MAO-B</b> (моноаміноксидаза типу B): разагілін, селегілін, сафінамід	Пригнічення MAO-B → уповільнення деградації дофаміну у синапсі. Сафінамід додатково модулює глутаматергічну передачу.	Монотерапія при легких симптомах або ад'ювант до леводопи; відтерміновує призначення леводопи.	Помірна ефективність; лікарські взаємодії.
<b>Інгібітори КОМТ</b> (катехол-О- метилтрансфераза): ентакапон, опікапон	Блокада КОМТ → зменшення периферичної деградації леводопи → подовження T <sub>1/2</sub> та стабілізація рівня дофаміну у плазмі → скорочення OFF-станів.	Лише в комбінації з леводопою при рухових флуктуаціях.	Діарея, зміна кольору сечі; гепатотоксичність .
<b>II. Недофамінергічна симптоматична терапія</b>			
<b>Антагоніст NMDA- рецепторів:</b> амантадин	Блокада NMDA (N-метил-D-аспартат)- рецепторів; помірна дофамінергічна та холінолітична активність.	Лікування леводопа- індукованих дискінезій; помірний антипаркінсонічний ефект.	Галюцинації, периферичні набряки.
<b>Антихолінергічні засоби:</b> тригексифенідил, бензтропін	Антагонізм мускаринових рецепторів → відновлення балансу між дофаміном і ацетилхоліном у стріатумі.	Контроль тремору у молодих пацієнтів; уникати у старечому віці.	Когнітивні порушення, запор, затримка сечі; погана переносимість у осіб літнього віку
<b>Антагоністи A<sub>2</sub>A- рецепторів:</b> іструфілін	Блокада аденозинових A <sub>2</sub> A-рецепторів стріатуму → опосередкована модуляція дофамінергічних нейронів.	Ад'ювант до леводопи для скорочення часу «зношування» АФІ; схвалено в окремих країнах.	Обмежена ефективність; висока вартість; безсоння, галюцинації.

<b>III. Терапія немоторних симптомів</b>			
<b>СІЗЗС</b> – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну <b>СІЗЗСН</b> – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну: сертралін, венлафаксин	Інгібування зворотного захоплення серотоніну ( $\pm$ норадреналіну) $\rightarrow$ корекція нейромедіаторного дисбалансу.	Лікування депресії та тривожних розладів, асоційованих з ХП.	Ризик взаємодії з MAO-Б; серотоніновий синдром.
<b>Інгібітор холінестерази:</b> ривастигмін	Пригнічення ацетил- і бутирилхолінестерази $\rightarrow$ підвищення холінергічної передачі $\rightarrow$ покращення когніції.	Єдиний схвалений засіб при деменції, асоційованій з ХП.	Нудота, блювання; поступовий розвиток ефекту.
<b>Симптоматичні засоби:</b> мелатонін, мідодрин, домперидон	Регуляція циркадних ритмів; вазопресорна дія; блокада периферичних D <sub>2</sub> -рецепторів.	Корекція порушень сну, ортостатичної гіпотензії, нудоти.	Обмежена доказова база; індивідуальний підбір.
<b>IV. Нефармакологічна терапія</b>			
<b>Фізіотерапія та лікувальна фізична культура</b>	Нейропластичність, зміцнення м'язів, профілактика падінь.	Рекомендована на всіх стадіях; покращує рівновагу та функціональність.	Потребує постійного дотримання; доступ до спеціалістів обмежений.
<b>Логопедія, дієти</b>	Відновлення мовленнєвих і ковтальних функцій; оптимізація всмоктування леводопи (білковий розподіл).	При дизартрії та дисфагії.	Потребує фахівців; ефект поступовий; залежить від комплаєнсу.
<b>V. Методи розвинутої терапії</b>			
<b>Глибока мозкова стимуляція (ГМС):</b> високочастотна електростимуляція субталамічного ядра (СТЯ) або внутрішнього сегмента блідої кулі (ВПБ)	Метод нейромодуляції рухових контурів головного мозку.	Значне покращення моторних симптомів; зниження дози леводопи; розвинута ХП із резистентними ускладненнями.	Хірургічні ризику; когнітивні порушення, зміни настрою; висока вартість.

<b>Кишковий гель з леводопою/ карбідопою</b>	Безперервна інтрасюнальна інфузія через гастростому → стабільна концентрація леводопи у плазмі.	Мінімізує флуктуації та дискінезії при розвинутій ХП; альтернатива ГМС.	Інвазивність; ризик ускладнень стоми; висока вартість.
<b>Помпа апоморфіну (підшкірна інфузія)</b>	Безперервне підшкірне введення агоніста дофаміну → стабільна дофамінергічна стимуляція без хірургії.	Підвищення стабільності моторного контролю шляхом зменшення періодів погіршення рухових функцій; для пацієнтів, яким не підходить ГМС.	Вузлики у місці ін'єкції; нудота; потребує навчання пацієнта.
<b>VI. Хірургічна терапія</b>			
<b>Радіочастотна абляція:</b> таламотомія, палідотомія	Термічна деструкція цільового ядра → переривання патологічних нейронних контурів.	При тремор-домінантній формі ХП; для пацієнтів із протипоказаннями до ГМС.	Незворотна; зазвичай однобічна; ризик неврологічного дефіциту.
<b>Фокусований ультразвук (МРТ-керована таламотомія)</b>	Неінвазивна термічна абляція за допомогою сфокусованого ультразвуку під МРТ-контролем.	Неінвазивна альтернатива при тремор-домінантній формі без показань до ГМС.	Незворотна; однобічна; обмежена доказова база для нетреморних симптомів.
<b>VII. Засоби з недоведеною ефективністю (не рекомендовані)</b>			
<b>Інозин, коензим Q10</b>	Антиоксидантні та мітохондріальні механізми підтримки.	Не рекомендовані: не довели модифікуючого або симптоматичного ефекту в рандомізованих контрольованих дослідженнях	Відсутність доведеної клінічної користі.

Впродовж багатьох років леводопа залишається «золотим стандартом» контролю моторних симптомів, однак її тривале застосування часто супроводжується розвитком рухових флуктуацій та дискінезій, що зумовлює необхідність раціональної комбінованої терапії з інгібіторами MAO-B, інгібіторами КОМТ та агоністами дофамінових рецепторів [71, 73]. Препарати з

недофамінергічним механізмом дії, зокрема антагоністи NMDA-рецепторів, антихолінергічні засоби та антагоністи  $A_2A$ -рецепторів, використовуються як ад'ювантна терапія для контролю окремих моторних симптомів. Корекція немоторних проявів (депресії, когнітивного зниження, вегетативної дисфункції) є важливою складовою комплексної терапії пацієнтів [72]. У міру прогресування захворювання та недостатньої ефективності пероральної терапії застосовують розширені методи лікування, зокрема глибоку мозкову стимуляцію, інтраєюнальну інфузію леводопи або підшкірну інфузію апоморфіну, а у вибраних пацієнтів із переважно тремор-домінантним перебігом – абляційні втручання. Нефармакологічні методи (фізіотерапія, логопедична допомога, нутритивна підтримка) рекомендовані на всіх стадіях захворювання як засоби підтримання функціональної незалежності та якості життя [75, 76].

Таким чином, терапія хвороби Паркінсона ґрунтується на комплексному застосуванні фармакологічних, нейрохірургічних і реабілітаційних підходів, спрямованих на корекцію симптомів захворювання. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні, проблема забезпечення тривалого терапевтичного ефекту та впливу на механізми прогресування хвороби залишається невирішеною. Це зумовлює необхідність розробки нових лікарських засобів і сучасних систем контрольованого вивільнення, здатних підвищити ефективність і тривалість фармакотерапії ХП.

### **1.6 Флавоноїди у стратегії фармакотерапії хвороби Паркінсона: перспективи застосування та механізми дії**

Флавоноїди є найбільшою родиною поліфенолів, що налічує понад 4000 сполук і становить близько 60% харчових поліфенолів. Усі представники цієї групи об'єднані спільною фенілбензопіроновою структурою та поділяються на різні підкласи: флавоноли, флавони, флаванони, флаван-3-оли (катехіни), антоціани, ізофлавоноли та ін. [77]. На рисунку 1.3 наведено загальну структуру флавоноїдів, основні підгрупи та найвідоміші представники з них.

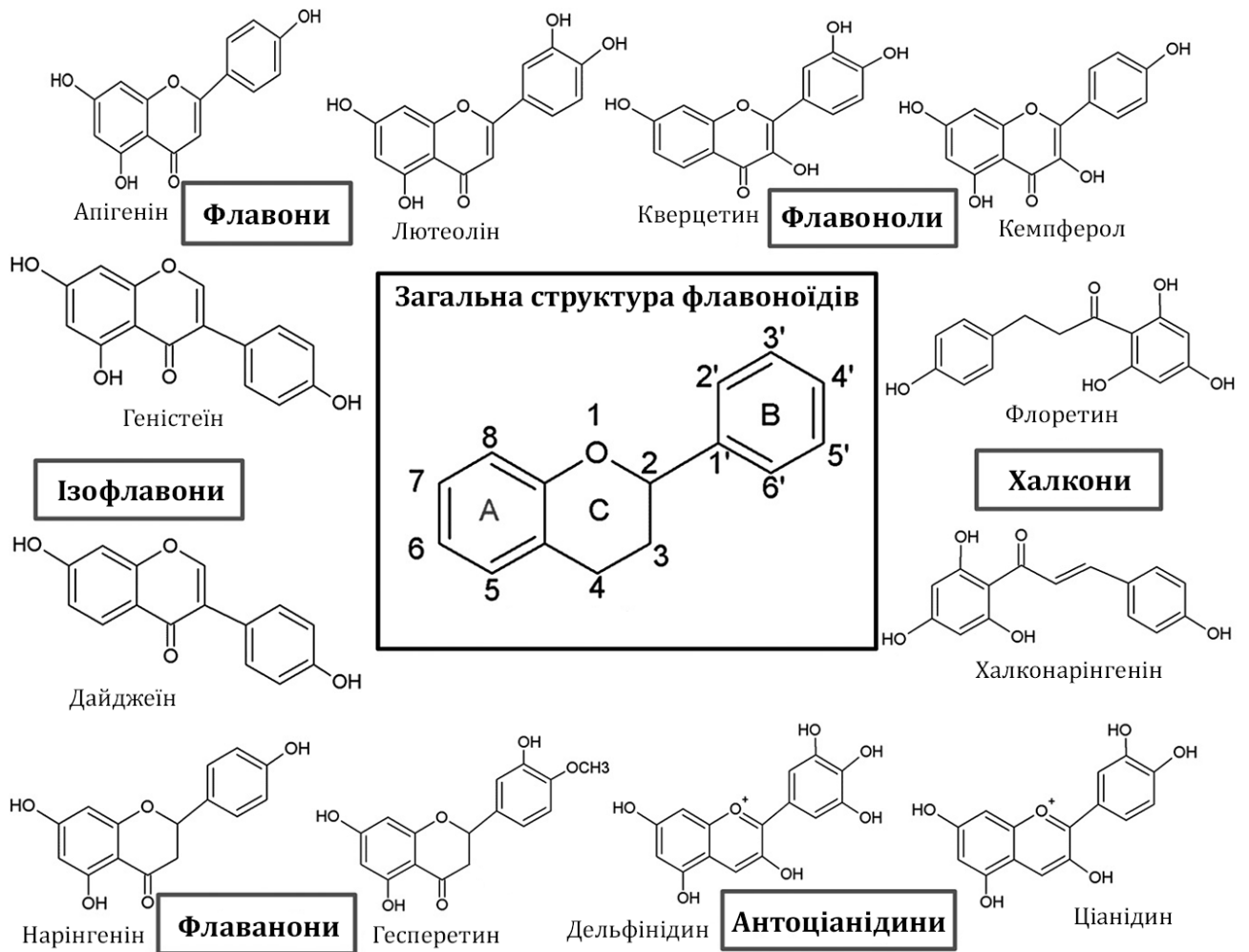


Рисунок 1.3 – Загальна структура флавоноїдів, основні підгрупи та найвідоміші представники з них [67]

У масштабному проспективному дослідженні встановлено, що чоловіки з високим рівнем споживання флавоноїдів мали достовірно нижчий ризик розвитку ХП, причому найбільш виражений захисний ефект виявили продукти з високим вмістом антоціанідинів. Важливо, що позитивний вплив флавоноїдів простежується і в пацієнтів з уже встановленим діагнозом: раціон, збагачений ягодами, чаєм та іншими джерелами цих сполук, асоціюється з уповільненням прогресування когнітивних порушень та зменшенням смертності серед хворих на ХП. Сукупність наведених епідеміологічних даних підтверджує суттєвий нейропротекторний потенціал флавоноїдів при цьому захворюванні [50, 67, 77].

Механістичні дослідження на клітинних та тваринних моделях хвороби Паркінсона виявили широкий спектр захисних ефектів цих сполук. У токсичних моделях, індукованих МРТР або 6-OHDA, флавоноїди запобігають дисфункції дофамінергічних нейронів: підтримують рівень дофаміну, зменшують оксидативне пошкодження та зберігають експресію тирозингідроксилази – ключового ферменту біосинтезу цього медіатора [77]. Крім того, багато представників групи протидіють нейрозапаленню та апоптозу. Так, кемпферол – флавонол, що міститься у шафрані, яблуках і листовій зелені, – захищає нейрони від токсичності  $\alpha$ -синуклеїну: підвищує їх життєздатність, зменшує кількість патологічних агрегатів цього білка, запобігає загибелі TH-позитивних клітин і послаблює активацію астроцитів, про що свідчить зниження рівня гліального фібрилярного кислого білка [78]. Схожою активністю вирізняються флавоноли кверцетин і фізетин, виявлені у яблуках, ягодах і хурмі: їх застосування у мишей та клітинних культурах з МРТР-індукованим ураженням підвищує виживаність клітин і пригнічує апоптоз, що супроводжується зниженням вмісту прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-6 (IL-6) [77]. Фізетин, окрім цього, пригнічує продукцію оксиду азоту та простагландину E<sub>2</sub> шляхом інгібування індукцибельної синтази оксиду азоту, циклооксигенази-2 та IL-1 $\beta$ . Важливою спільною властивістю кверцетину і фізетину є здатність стабілізувати внутрішньоклітинний рівень глутатіону за умов оксидативного стресу, що дозволяє зберегти антиоксидантний потенціал дофамінергічних нейронів [79]. На молекулярному рівні обидва флавоноли послаблюють активацію сигнальних каскадів NF- $\kappa$ B та p38 MAPK; при цьому фізетин блокує деградацію I $\kappa$ B – ендогенного інгібітора NF- $\kappa$ B, – унеможливаючи ядерну транслокацію цього транскрипційного фактора і подальший розвиток запального каскаду [79].

Поряд із наведеними прикладами багато інших представників класу флавоноїдів реалізують нейропротекцію через активацію антиоксидантних сигнальних шляхів. Зокрема, гесперетин із цитрусових, фаррерол із рододендрона, а також флавоноли апігенін і лютеолін із ромашки та селери

активують шлях Keap1–Nrf2–ARE, що супроводжується підвищеною регуляцією цитопротекторних ферментів гемоксигенази-1 і супероксиддисмутази [77]. Завдяки цьому механізму зазначені сполуки посилюють внутрішній захист клітин від оксидативного пошкодження у відповідних моделях захворювання. Показово, що апігенін і лютеолін при введенні МРТР-мишам достовірно зберігали рівні ТН і знижували вміст TNF- $\alpha$  у стріатумі, тим самим обмежуючи нейрозапалення *in vivo*. Особливої уваги заслуговує здатність ряду флавоноїдів – фізетину, кверцетину, лютеоліну та інших – стимулювати ріст нейритів і підвищувати експресію синаптичних маркерів, що вказує на потенціал підтримувати регенерацію нейронів; щоправда, цей ефект є дозозалежним і потребує постійної присутності сполуки в середовищі [79].

Водночас коло нейропротекторних флавоноїдів не обмежується детально розглянутими вище речовинами. Флаван-3-оли (катехіни зеленого чаю) та ізофлавоноїди (фітоестрогени сої) також виявляють захисну активність в експериментальних моделях ХП. Епігалокатехін галат – один із катехінів зеленого чаю, здатний послаблювати токсичність, зумовлену агрегацією  $\alpha$ -синуклеїну, та зменшувати оксидативне пошкодження; ізофлавоноїди біоханін А і геністеїн проявляють протизапальну і нейротрофічну дію в дофамінергічних клітинах. Хоча ці сполуки не є предметом детального розгляду в цьому підрозділі, їхня активність додатково розширює спектр флавоноїдних нейропротекторів, перспективних для застосування при ХП. Таким чином, флавоноїди здатні одночасно впливати на кілька ключових ланок патогенезу захворювання, зокрема оксидативний стрес, нейрозапалення, мітохондріальну дисфункцію та патологічну агрегацію білків, забезпечуючи багаторівневий захисний ефект [77-79]. Отримані дані в цілому узгоджуються з епідеміологічними спостереженнями і підтверджують здатність флавоноїдів запобігати розвитку ХП або сповільнювати її прогресування.

## **1.7 Майбутнє пролонгованої фармакотерапії: новітні підходи до розробки фармацевтичних композицій на основі полімеру полі(лактид-ко-гліколіду)**

### *1.7.1 Синтез і характеристика фізико-хімічних властивостей полі(лактид-ко-гліколіду)*

Розробка лікарських засобів із пролонгованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів є одним із найперспективніших і найактуальніших напрямів сучасної фармацевтичної науки та практики. Такі лікарські форми забезпечують контрольоване вивільнення діючих речовин і підтримання їх стабільного терапевтичного рівня в плазмі крові протягом тривалого часу. Це дозволяє знизити ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із коливаннями концентрації препарату, а також підвищити прихильність пацієнтів до лікування завдяки зменшенню частоти прийому. Застосування систем пролонгованої дії є обґрунтованим підходом у терапії багатьох хронічних захворювань, зокрема онкологічних, ендокринних, гормональних і психіатричних патологій, що потребують тривалого та чіткого дотримання режиму фармакотерапії [80].

Для формування лікарських композицій із пролонгованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів сьогодні використовують широкий спектр допоміжних речовин, серед яких особливе значення мають біорозкладні полімерні носії. Такі матеріали забезпечують поступове, контрольоване вивільнення діючої речовини протягом тривалого часу, а також характеризуються доброю біосумісністю та відсутністю токсичності. До найпоширеніших біодеградуючих і біосумісних полімерів належать полігліколід (PGA), полілактид (PLA), сополімер полі(молочної-ко-гліколевої кислоти) (PLGA), полікапролактон (PCL), полі(3-гідроксибутират) (PHB), хітозан та інші [80, 81].

Серед зазначених полімерів PLGA розглядається як один із найбільш ефективних для створення систем пролонгованої доставки АФІ. Це зумовлено його високим профілем безпеки, здатністю до біодеградації та можливістю

точного налаштування фізико-хімічних властивостей [80]. Даний сополімер офіційно схвалений Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) та Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) для використання у системах контрольованого вивільнення АФІ, імплантах та інших біомедичних застосуваннях [81-83].

PLGA є кополімером, що складається з повторюваних ланок полі(молочної кислоти) та полі(гліколевої кислоти), з'єднаних ефірними зв'язками у лінійну полімерну структуру. Основними підходами до синтезу полі(лактид-ко-гліколіду) є реакції полімеризації з розкриттям циклу, методи приєднання, а також прямі реакції поліконденсації (рисунок 1.4) [80, 81].

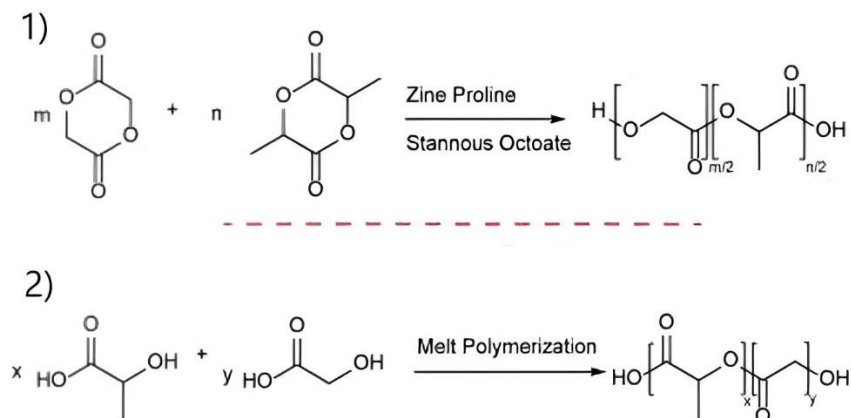
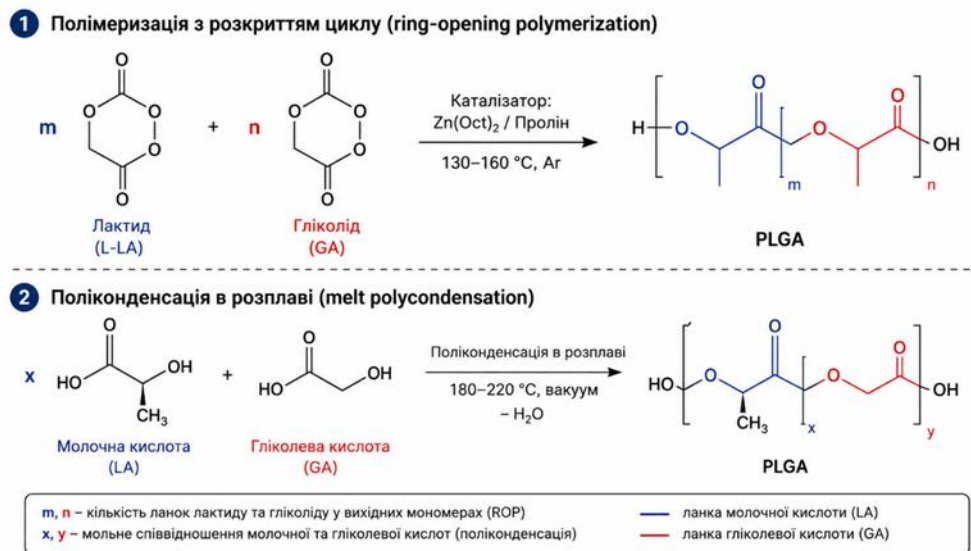


Рисунок 1.4 – Синтез PLGA шляхом: 1) полімеризації з розкриттям кільця циклічних димерів лактиду та гліколіду; 2) прямої поліконденсації розплаву [78]

Застосування методу полімеризації з розкриттям кільця ускладнюється необхідністю використання металовмісних каталізаторів і подальшим ретельним видаленням залишкових мономерів, особливо у випадку отримання високомолекулярних форм PLGA [82]. Натомість метод прямої поліконденсації є технологічно простішим і економічно вигіднішим, однак його суттєвим обмеженням є формування полімерів із відносно низькою молекулярною масою [82].

Фізико-хімічні властивості PLGA значною мірою визначаються співвідношенням мономерних ланок полімолочної та полігліколевої кислот. Оскільки молочна кислота є більш гідрофобною порівняно з гліколевою, збільшення її частки у складі кополімеру знижує водопоглинання та сповільнює його деградацію. Натомість підвищення вмісту гліколевої кислоти сприяє прискоренню гідролітичного розкладання PLGA [83, 84]. Полігліколід є кристалічним і відносно гідрофільним полімером, тоді як полілактид характеризується більшою жорсткістю та гідрофобністю. Тому кополімери PLGA з вищим вмістом PLA демонструють нижчу гідрофільність і триваліший період деградації.

Молекулярна маса PLGA зазвичай становить від 5 000 до 200 000 Да [83, 84]. Температура склування ( $T_g$ ) перевищує фізіологічну температуру тіла та залежить від складу й молекулярної маси полімеру: зі зменшенням вмісту LA або молекулярної маси значення  $T_g$  знижується [83-85]. PLGA розчиняється в багатьох органічних розчинниках, зокрема хлороформі, дихлорметані, ацетоні, диметилсульфоксиді (ДМСО), етилацетаті, тетрагідрофурані та N-метил-2-піролідоні [84]. Важливим параметром також є природа кінцевих груп полімерного ланцюга (карбоксильні або естерні), яка впливає на швидкість деградації та функціональні характеристики матеріалу [84].

У результаті біодеградації PLGA утворюються молочна та гліколева кислоти, які залучаються до природних метаболічних процесів організму. Молочна кислота перетворюється на піруват, а гліколева кислота окиснюється до гліоксилату з подальшим утворенням пірувату. Надалі ці метаболіти

включаються до циклу трикарбонових кислот (цикл Кребса), де зрештою перетворюються на вуглекислий газ і воду, що забезпечує високу біосумісність та низьку токсичність PLGA [85].

Деградація PLGA відбувається переважно шляхом гідролізу ефірних зв'язків і супроводжується автокаталітичними процесами [86]. На початкових стадіях вода дифундує в аморфні ділянки полімерної матриці, спричиняючи пластифікацію матеріалу та зниження температури склування. Це підвищує рухливість полімерних ланцюгів і полегшує доступ води до ефірних зв'язків, що призводить до поступового зменшення молекулярної маси полімеру. Накопичення кислих продуктів гідролізу з кінцевими карбоксильними групами зумовлює локальне зниження рН та автокаталітичне прискорення деградації. У результаті PLGA розпадається на олігомери та водорозчинні фрагменти, які надалі гідролізуються до молочної та гліколевої кислот і метаболізуються до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$  [87].

Наведені залежності свідчать про те, що швидкість деградації PLGA піддається цілеспрямованому регулюванню, що створює підґрунтя для розробки фармацевтичних композицій із заданою кінетикою вивільнення АФІ.

### *1.7.2 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів пролонгованої дії на основі PLGA*

На основі аналізу науково-літературних джерел систематизовано комерційно доступні лікарські засоби на основі PLGA із пролонгованим вивільненням АФІ. Встановлено, що зареєстровані препарати представлені трьома основними типами фармацевтичних композицій: ін'єкційними системами на основі мікросфер PLGA, гелями, які формують *in situ* імпланти під час підшкірного введення, а також твердими імплантами. Відомості про комерційні препарати зазначених груп узагальнено та представлено в таблиці 1.5 [88].

Таблиця 1.5 – Перелік комерційних лікарських засобів з пролонгованою дією на основі PLGA [88]

№	Торгова назва ЛЗ	АФІ	Дозування	Показання	Тип PLGA-системи	Шлях введення	Тривалість дії	Рік затвердження
1	Lupron Depot® [89, 90]	Лейпролід ацетат	7,5 мг, 22,5 мг, 30 мг, 45 мг	Рак простати, ендометріоз, фіброма	мікросфери	в/м	1, 3, 4, 6 місяців	1989, 1995, 1997, 2011
2	Zoladex® [91]	Гозереліну ацетат	3,6 мг, 10,8 мг	Рак молочної залози у жінок у менопаузі, ендометріоз та рак простати	твердий імплант	підшкірно	1, 3 місяці	1989, 1996
3	Sandostatin® LAR [89, 90]	Октреотиду ацетат	10 мг, 20 мг, 30 мг	Акромегалія	мікросфери	в/м	1 місяць	1998
4	Atridox™ [92]	Доксицикліну гіклат	50 мг	Хронічний пародонтит у дорослих	гель <i>in situ</i>	пародонтально	1 тиждень	1998
5	Nutropin Depot® [93]	Соматотропін	13,5 мг, 18 мг, 22,5 мг	Дефіцит гормону росту	мікросфери	підшкірно	1 місяць	1999
6	Trelstar® [90]	Триптореліну памоат	3,75 мг, 11,25 мг, 22,5 мг	Паліативне лікування запущеного раку простати	мікросфери	в/м	1, 3, 6 місяців	2000, 2001, 2010
7	Arestin® [94]	Міноцикліну HCl	1 мг	Пародонтит	мікросфери	пародонтально	2 тижні	2001
8	Eligard® [94]	Лейпролід ацетат	7,5 мг, 22,5 мг, 30 мг, 45 мг	Запущений рак простати	гель <i>in situ</i>	підшкірно	1, 3, 4, 6 місяців	2002
9	Risperidal® Consta® [89]	Рисперидон	12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг	Шизофренія, біполярний розлад I типу	мікросфери	в/м	2 тижні	2003, 2007
10	Vivitrol® [93]	Налтрексон	380 мг	Алкогольна залежність, опіоїдна залежність	мікросфери	в/м	1 місяць	2006
11	Somatuline® Depot [90]	Ланреотид	60 мг, 90 мг, 120 мг	Акромегалія, гастроентеро-панкреатичні нейроендокринні пухлини, карциноїдний синдром	мікросфери	підшкірно	1 місяць	2007
12	Ozurdex® [95]	Дексаметазон	0,7 мг	Макулярний набряк	твердий імплант	інтравітреальна ін'єкція	3 місяці	2009
13	Propel® [91]	Мометазону фураат	370 мкг	Назальні поліпи	твердий імплант	синусовий імплант	1 місяць	2011
14	Lupron Depot-PED® [89]	Лейпролід ацетат	7,5 мг, 11,25 мг, 15 мг, 30 мг	Центральне передчасне статеве дозрівання	мікросфери	в/м	1 місяць	2011
15	Bydureon® [96]	Ексенатид	2 мг	Цукровий діабет 2 типу	мікросфери	підшкірно	1 тиждень	2012

16	Lupaneta Pack™ [97]	Лейпроліду ацетат та норетиндрону ацетат *	3,75 мг / 5 мг щоденно	Ендометріоз	мікросфери	в/м	1, 3 місяці	2012
17	Bydureon® Pen [89, 90]	Ексенатид	2 мг	Цукровий діабет 2 типу	мікросфери	підшкірно	1 тиждень	2014
18	Signifor® LAR [89, 96]	Пасиреотид	20 мг, 40 мг, 60 мг	Акромегалія	мікросфери	в/м	1 місяць	2014
19	Bydureon Bcise® [98]	Ексенатид	2 мг	Цукровий діабет 2 типу	мікросфери	підшкірно	1 тиждень	2017
20	Triptodur™ [98]	Триптореліну памоат	22,5 мг	Центральне передчасне статеве дозрівання	мікросфери	в/м	6 місяців	2017
21	Zilretta® [99]	Тріамцінолону ацетонід	32 мг	Остеоартрит	мікросфери	внутрішньо-суглобово	3 місяці	2017
22	Sublocade® [100]	Бупренорфін	100 мг, 300 мг	Помірна та тяжка опіоїдна залежність	гель <i>in situ</i>	в/м	1 місяць	2017
23	Sinuva™ [101]	Мометазону фураат	1350 мкг	Назальні поліпи	твердий імплант	синусовий імплант	3 місяці	2017
24	Perseris™ [98]	Рисперидон	90 мг, 120 мг	Шизофренія у дорослих	гель <i>in situ</i>	підшкірно	1 місяць	2018
25	Fensolvi® [102]	Лейпроліду ацетат	45 мг	Центральне передчасне статеве дозрівання	гель <i>in situ</i>	підшкірно	6 місяців	2020

Аналіз лікарських засобів на основі PLGA вказує, що найпоширенішою лікарською формою є мікросфери. Водночас наявність кількох комерційних препаратів для окремих активних фармацевтичних інгредієнтів, що відрізняються дозуванням і тривалістю вивільнення, підтверджує широкі можливості для модифікації характеристик таких систем. Це зумовлює необхідність детального розгляду основних типів PLGA-композицій, механізмів контрольованого вивільнення АФІ та технологічних аспектів їх створення.

### 1.7.3 Порівняльний аналіз характеристик ін'єкційних фармацевтичних систем пролонгованої дії на основі PLGA

Оскільки мікросфери та гелі, що формують *in situ* імпланти після підшкірного введення, є найбільш поширеними та перспективними ін'єкційними системами пролонгованого вивільнення на основі PLGA, доцільним є проведення їх порівняльного аналізу. У таблиці 1.6 представлено їхню порівняльну характеристику.

Таблиця 1.6 – Порівняльні характеристики двох систем пролонгованого вивільнення АФІ на основі PLGA – ін'єкційної системи із полімерних мікросфер та гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* [88, 102-110]

№	Параметр	Мікросфери для ін'єкційного введення	Гель, що формує імплант <i>in situ</i>
1	Основна форма системи	Сферичні мікрочастинки діаметром 1–100 мкм, у яких АФІ інкапсульований у полімерній матриці PLGA.	Гелева композиція на основі PLGA, АФІ та біосумісного органічного розчинника, яка після ін'єкційного введення підшкірно у фізіологічне середовище утворює твердий імплант
2	Спосіб введення	Перед застосуванням мікросфери суспендують у відповідному розчиннику та вводять внутрішньом'язово або підшкірно у вигляді ін'єкційної суспензії.	Підшкірне введення гелевої композиції, яка при контакті з тканинними рідинами фазово розділяється та формує депо, що поступово вивільняє АФІ.
3	Методи отримання	Для виготовлення застосовують методи ліофілізації та розпилювального сушіння, емульгування типу «олія у воді» або «вода в олії у воді», коацервації та мікрофлюїдні технології.	Отримання полягає у попередньому розчиненні PLGA у біосумісному органічному розчиннику з подальшим диспергуванням АФІ у отриманій композиції.
4	Основні переваги	<ul style="list-style-type: none"> <li>– можливість додаткового регулювання профілю вивільнення АФІ через варіювання розміру частинок;</li> <li>– зручність введення у вигляді внутрішньом'язової суспензії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– технологічна простота виготовлення;</li> <li>– як правило, незначний початковий сплеск вивільнення АФІ, що мінімізує ризик небажаних реакцій.</li> </ul>
5	Недоліки	– ризик «вибухового» вивільнення (burst release) внаслідок дифузії АФІ з	– має виконуватися кваліфікованим медичним персоналом;

		поверхневих шарів частинок; – використання органічних розчинників (дихлорметан) під час синтезу зумовлює можливість залишкових кількостей їх у готовому продукті.	– неоднорідність імпланту може негативно впливати на стабільність профілю вивільнення АФІ; – можлива місцева запальна реакція у зоні введення.
--	--	--	---

Вибір оптимальної системи доставки на основі PLGA є багатофакторним завданням, що визначається фізико-хімічними властивостями АФІ та полімеру, методом отримання, а також цільовим профілем і тривалістю пролонгованого вивільнення. Такий диференційований підхід є критично важливим при проектуванні полімерної системи для різнопланових терапевтичних агентів: від низькомолекулярних координаційних сполук (наприклад, на основі мефенамінової кислоти), що досліджуються при хронічному панкреатиті [111], до складних високомолекулярних біологічних терапевтичних систем, таких як біосиміляри рецепторних білків для лікування ревматоїдного артрити [112]. Крім того, визначальну роль у розробці таких систем відіграють технологічні чинники – від вибору методу формування полімерної матриці до масштабування виробничого процесу відповідно до чинних регуляторних стандартів [88].

#### *1.7.4 Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки ін'єкційних фармацевтичних композицій у формі гелів, які формують *in situ* імпланти*

Фармацевтичні системи на основі PLGA, які формують імплант *in situ* після ін'єкційного абдомінального введення, належать до перспективних парентеральних форм пролонгованої дії на основі PLGA та забезпечують утворення депо безпосередньо у місці введення без хірургічного втручання. Механізм ґрунтується на явищі фазової інверсії: після підшкірного введення композиції (органічний розчинник/PLGA/АФІ) розчинник дифундує у тканинній рідині, тоді як проникнення водного середовища всередину системи спричиняє преципітацію полімеру з утворенням твердої або напівтвердої матриці [113].

За кінетикою фазового розділення розрізняють системи швидкого та повільного формування. Високогідрофільні розчинники такі, як ДМСО та NMP зумовлюють швидку фазову інверсію завдяки хорошій змішуваності з водою; гідрофобні розчинники (триацетин, етилбензоат, бензиловий спирт) – сповільнену через обмежену спорідненість до водного середовища [114, 115]. Вибір розчинника є одним із важливих етапів розробки PLGA-систем у формі *in situ* імплантів, оскільки перелік біосумісних органічних розчинників, придатних для парентерального застосування, є обмеженим [116].

За умов нерозчинності або нестабільності АФІ у полімерному розчині лікарський засіб постачається у двокомпонентній формі: ліофілізований АФІ та в'язкий розчин PLGA в органічному розчиннику зберігаються окремо і гомогенізуються безпосередньо перед введенням у замкненій системі «шприц-у-шприц» (рисунок 1.5) [117]. Такий підхід є типовим для більшості комерційних препаратів, які були наведені у таблиці 1.6. Натомість за умови достатньої розчинності та стабільності АФІ можливий випуск готової до застосування однокомпонентної системи [109].

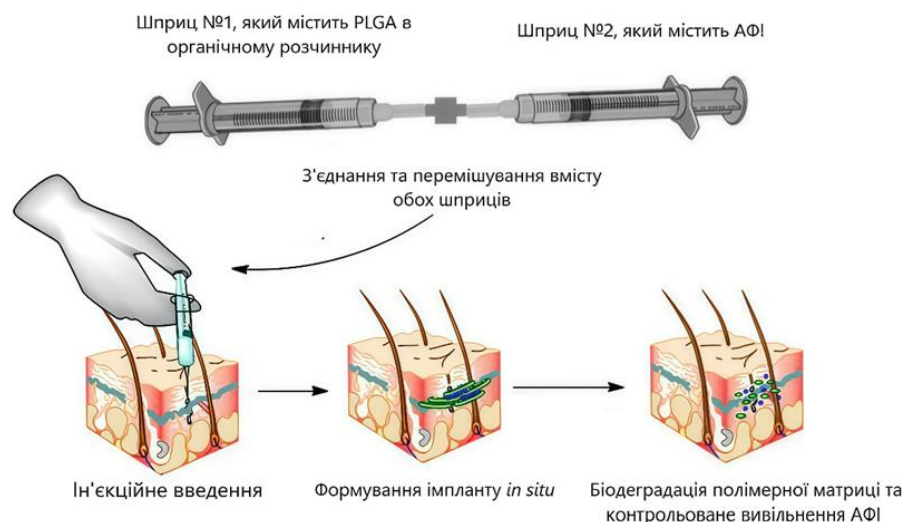


Рисунок 1.5 – Схематичне зображення приготування та підшкірного введення ін'єкційного гелю, який формує імплант *in situ* з подальшою біодеградацією полімерної матриці та контрольованим пролонгованим вивільненням АФІ [118]

Тривалість процесу фазової інверсії та остаточної консолідації імплантату може варіювати від кількох секунд до кількох годин залежно від природи полімеру, його молекулярної маси та концентрації, складу розчинника, а також умов формування полімерної матриці. Важливо, що кінетика фазового розділення піддається цілеспрямованому регулюванню шляхом оптимізації якісного та кількісного складу рецептури, насамперед шляхом вибору полімеру й розчинника [118].

Порівняно з технологіями виробництва полімерних мікросфер і твердих імплантатів, системи, які формують *in situ* імпланти, характеризуються відносно простим технологічним процесом, що не потребує складних багатоетапних операцій і значних виробничих ресурсів. Одним із ключових параметрів під час розробки таких систем є їхні реологічні властивості, зокрема в'язкість, яка значною мірою визначається молекулярною масою та концентрацією полімеру. Надмірне підвищення в'язкості може ускладнювати процеси приготування лікарської форми, її стерилізації та фасування. Крім того, високов'язкі композиції потребують значного зусилля під час ін'єкційного введення, що може негативно впливати на зручність застосування та прихильність пацієнтів до лікування. У зв'язку з цим розробка таких систем потребує ретельної оптимізації складу з метою досягнення балансу між достатнім вмістом полімеру для забезпечення пролонгованого вивільнення АФІ та прийнятними реологічними характеристиками, необхідними для технологічності виробництва й комфортного введення препарату [88, 119-121].

Незважаючи на зазначені обмеження, PLGA-композиції, що формують *in situ* імпланти, мають низку суттєвих переваг порівняно з полімерними мікросферами. Зокрема, вони забезпечують можливість введення вищих доз активної речовини, характеризуються спрощеними підходами до стерилізації, що зазвичай реалізуються методом стерильної фільтрації, а також, подібно до твердих імплантів, потенційно можуть бути видалені з організму у разі клінічної необхідності. Поєднання технологічної простоти, можливості використання досить високих доз АФІ та регулювання характеристик вивільнення діючої

речовини визначає фармацевтичні композиції у формі гелів, що формують *in situ* імпланти як одну з найбільш перспективних платформ для створення пролонгованих лікарських засобів нового покоління.

## **Висновки до розділу 1**

Проведено комплексний аналіз сучасних науково-літературних джерел, узагальнено дані щодо глобальної епідеміології хвороби Паркінсона, розкрито патофізіологічні механізми прогресуючої загибелі дофамінергічних нейронів чорної субстанції, а також систематизовано відомості про наявні підходи до фармакотерапії – від класичних схем на основі леводопи до сучасних комбінованих і нейропротекторних стратегій лікування.

Етіологія хвороби Паркінсона є багатофакторною, а розуміння молекулярних механізмів її розвитку продовжує поглиблюватися. Наразі сучасна фармакотерапія зосереджена здебільшого на симптоматичній корекції рухових розладів. Провідне місце серед терапевтичних стратегій впродовж багатьох років посідає замісна терапія леводопою, проте її тривале застосування пов'язане з розвитком феномену «виснаження дози» та прогресуючим скороченням тривалості терапевтичної відповіді, що визначає необхідність пошуку більш ефективних форм доставки препарату. Водночас актуальним напрямом залишається пошук сполук, здатних доповнювати базові терапевтичні схеми, зокрема тих, що виявляють антиоксидантну активність і можуть запобігати окисненню дофаміну в умовах хронічного окисного стресу, характерного для нейродегенеративного процесу при хворобі Паркінсона. Згідно з даними науково-літературних джерел, у цьому контексті як перспективні кандидати можуть розглядатися сполуки флавоноїдної природи завдяки вираженій антиоксидантній активності та здатності знижувати окисний стрес.

Новітнім підходом до оптимізації фармакотерапії різних хронічних захворювань у світовій практиці наразі вважається розробка парентеральних систем пролонгованої дії на основі біосумісного та біодеградуючого полімерного

носія полі(лактид-ко-гліколіду). Такі системи забезпечують контрольоване і пролонговане вивільнення діючої речовини, що дозволяє суттєво знизити кратність введення препарату, стабілізувати його терапевтичну концентрацію в плазмі крові та мінімізувати системні побічні ефекти. Особливої уваги заслуговують ін'єкційні фармацевтичні композиції у формі гелів, що формують імплантати *in situ* після підшкірного введення. Здатність таких систем до самоорганізації безпосередньо в місці введення, із формуванням стабільного полімерного депо, відкриває реальну перспективу створення на основі PLGA інноваційних лікарських засобів для оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Отже, на основі проведеного літературного огляду сформульовано мету дослідження та завдання, необхідні для її досягнення.

Метою дисертаційної роботи є розробка технології фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

- розробка та валідація методики окиснення дофаміну *in vitro* як модельної системи для оцінки оксидативного стресу, який відіграє значущу роль у патогенезі хвороби Паркінсона;
- дослідження антиоксидантних властивостей сполук флавоноїдів у розробленій системі окиснення дофаміну та оцінка їхнього потенціалу для використання як ад'ювантів у складі комплексної фармакотерапії хвороби Паркінсона;
- маркетингові дослідження асортименту протипаркінсонічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України;
- розробка лабораторної технології ін'єкційної фармацевтичної композиції на основі полімерного носія полі(лактид-ко-гліколіду) з пролонгованим вивільненням леводопи;
- дослідження та порівняння кінетичних профілів вивільнення леводопи у складі розроблених фармацевтичних композицій на основі PLGA із різним композиційним складом;

- дослідження морфологічних та фізико-хімічних характеристик, а також подразнювальної дії фармацевтичних композицій на основі PLGA із пролонгованим вивільненням леводопи;
- оцінка стабільності фармацевтичних композицій леводопи на основі PLGA з пролонгованою дією;
- розробка технологічних аспектів промислового виробництва фармацевтичної композиції на основі полімерного носія PLGA з пролонгованим вивільненням леводопи та аналіз ризиків для якості під час промислового виробництва на сучасних фармацевтичних підприємствах.

Результати досліджень, на які є посилання в даному розділі, наведено в таких публікаціях: [70, 88, 111, 112].

## 2 ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ І МЕТОДІВ, ВИКОРИСТАНИХ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

**Об'єкт дослідження** – процеси формування властивостей фармацевтичної композиції на основі полімерного носія полі(лактид-ко-гліколіду) з контрольованим вивільненням АФІ у виробництві нових лікарських засобів з пролонгованою дією для покращення фармакотерапії хвороби Паркінсона.

**Предмет дослідження** – технології фармацевтичних композицій на основі полімерного носія полі(лактид-ко-гліколіду) з пролонгованою дією у розробці та виробництві сучасних лікарських засобів для фармакотерапії хвороби Паркінсона.

### 2.1 Матеріали та обладнання

Для виконання досліджень використовували сучасне лабораторне обладнання, зокрема аналітичні ваги ВР 221S (Sartorius AG, Німеччина; сертифікат калібрування № UA/35/241031/6060 від 30.10.2024 р., ДП «Укрметртестстандарт»), однопроменевий УФ-спектрофотометр Optizen POP (Mecasys, Південна Корея), двопроменевий УФ-спектрофотометр SPECORD 200 (Analytik Jena, Німеччина), FTIR-спектрометр з алмазним кристалом ATR Nicolet iS50 (Thermo Fisher Scientific, США), диференційний скануючий калориметр Q2000 (TA Instruments, США), растровий електронний мікроскоп FEI Inspect S50-B (FEI Company, Чехія); реакційну станцію Integrity 10 (Cole-Parmer Ltd., Велика Британія); інкубатор автоматичний 120 OR (Птаха, Україна); цифровий мікроскоп Zoom 1000 X (Digital Microscope, Китай);

Для забезпечення необхідних температурних режимів у різних методиках застосовували сушильну термостатичну шафу СТ100С (ТОВ «Ріва-Сталь», Україна; сертифікат калібрування № UA/24/241120/4166 від 20.11.2024 р., ДП «Укрметртестстандарт»), термошейкер (Biosan, Латвія), водяний термостат ТС-200 з системою охолодження ТС-350 (Brookfield, США), термостат для кювет DB-10С (Biosan, Латвія).

Для підготовки зразків у ході виконання досліджень використовували установку для отримання високочистої води I класу Arrium H<sub>2</sub>O PRO DI-T (Sartorius Stedim Biotech, Німеччина), ультразвукову баню JP-008 (Skymen, Китай), рН-метр SevenCompact рН/Ion S220 (Mettler-Toledo AG, Швейцарія; сертифікат калібрування № UA/36/241211/004348 від 11.12.2024 р., ДП «Укрметртестстандарт»), кварцові кювети з оптичним шляхом 1 см, одноканальні напівавтоматичні дозатори об'ємом 50, 200 та 1000 мкл (Dragon-Lab, Китай), а також лабораторний посуд.

*Реактиви та матеріали.* При проведенні експериментальних досліджень використовували наступні реактиви:

- леводопу (Malladi Drugs & Pharmaceuticals Ltd., Індія);
- полі(D,L-лактид-ко-гліколід) (75:25) (молекулярна маса 66 000 - 107 000 Да) (Sigma Aldrich, США);
- полі(D,L-лактид-ко-гліколід) (65:35) (молекулярна маса 40 000 - 75 000 Да) (Sigma Aldrich, США);
- полі(D,L-лактид-ко-гліколід) (50:50) (молекулярна маса 24 000 - 38 000 Да) (Sigma Aldrich, США);
- диметилсульфоксид (Sigma Aldrich, США);
- N-метилпіролідон (Sigma Aldrich, США);
- 40 мг/мл розчин дофаміну гідрохлориду (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна),
- гліцин (High Hope Int'l Group Jiangsu Champion Holdings Ltd., Китай),
- натрію гідроксид дрібногранульований (Merck, Німеччина),
- розчин пероксиду водню 60% (ТОВ «Інтер-Синтез», Україна),
- феруму (II) сульфат гептагідрат (АТ «Макрохім», Україна),
- гесперидин (Merck, Німеччина);
- діосмін (Merck, Німеччина);
- рутин (Merck, Німеччина),
- кверцетин (Merck, Німеччина),
- аскорбінова кислота (Northeast Pharmaceutical Group Co., Ltd, Китай),

- тролокс (Northeast Pharmaceutical Group Co., Ltd, Китай),
- натрію гідроксид (Honeywell International Inc., США);
- натрію хлорид (Carl Roth GmbH + Co. KG, Німеччина);
- натрію лаурилсульфат (Lach-Ner s.r.o., Чехія).

Для проведення HET-CAM-тесту (Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane Assay) використовували свіжі запліднені яйця курей породи White Leghorn масою 50–60 г, отримані з комерційної птахофабрики (Угорщина).

## **2.2 Розробка спектрофотометричної методики визначення швидкості окиснення дофаміну в модельній хімічній системі**

Як зазначалося раніше, нейромедіатор дофамін належить до хімічно нестабільних сполук і схильний до різноманітних молекулярних перетворень, переважна більшість яких реалізується через механізми окиснення в процесі оксидативного стресу. Наслідком цього є прогресивне виснаження дофамінергічних ресурсів із подальшим розвитком рухових порушень [122]. Ряд досліджень підтвердив, що вільнорадикальна деструкція дофаміну та оксидативний стрес відіграють центральну роль у патофізіології нейродегенеративних захворювань [123]. Окрім цього, у процесі окиснення дофаміну утворюється низка реакційноздатних і цитотоксичних продуктів, кожен з яких здатний самостійно ініціювати або посилювати нейродегенеративні процеси [122-124].

Таким чином, дослідження механізмів окиснення дофаміну *in vivo* та *in vitro* є важливим і актуальним завданням. Отримані результати сприятимуть глибшому розумінню біохімічних процесів, що регулюють функціонування нейромедіаторних систем, а також можуть бути використані для розробки нових нейропротекторних стратегій, спрямованих на стабілізацію рівня дофаміну та збереження його фізіологічної активності. Крім того, це відкриває перспективи для створення ефективніших підходів до профілактики та лікування хвороби Паркінсона й інших нейродегенеративних розладів.

Аналіз наукової літератури вказує на те, що спонтанне окиснення дофаміну відбувається з досить низькою швидкістю, що зумовлює необхідність ретельного підбору реакційного середовища та окиснювальної системи, здатної забезпечити достатньо інтенсивний і стехіометрично контрольований перебіг реакції. При цьому методологічний підхід має поєднувати простоту виконання з надійністю кінетичних вимірювань, а сама система має забезпечувати достатню специфічність, виключаючи вплив сторонніх чинників на результати визначення.

У ряді опублікованих наукових праць [125-128] описано різноманітні підходи до вивчення механізму та кінетики окиснення дофаміну із застосуванням спектрофотометричного методу аналізу. Зокрема, Pham A. N. та Waite T. D. [125] досліджували каталітичний вплив іонів купруму та хлориду натрію на окиснення дофаміну в буферному розчині на основі 3-(N-морфоліно)пропансульфонової кислоти при  $\text{pH}=7,4$ , що відповідає фізіологічним умовам спинномозкової рідини. Встановлено, що в цих умовах автоокиснення відбувається надзвичайно повільно: за 5 годин окиснювалося лише 25% дофаміну у 4 мкМ розчині з концентрацією  $\text{NaCl}$  0,2 М. Введення в систему іонів купруму дещо прискорювало реакцію, проте залишалося недостатнім для практичного застосування.

Sun Y. зі співавторами [126] зосередились на вивченні взаємодії дофаміну з іонами заліза у діапазоні  $\text{pH}$  6,5–7,4, акцентуючи увагу на утворенні токсичних хінонових похідних та активних форм кисню. Було встановлено, що інтенсивність окиснення дофаміну та вихід токсичних метаболітів визначаються як рівнем  $\text{pH}$ , так і концентрацією іонів заліза. При цьому двовалентна форма заліза ( $\text{Fe}^{2+}$ ) виявилась значно ефективнішим каталізатором порівняно з тривалентною ( $\text{Fe}^{3+}$ ).

Florence T. M. та Stauber J. L. [127] вивчали окиснення дофаміну в присутності редокс-пари  $\text{Mg}^{2+}/\text{Mg}^{3+}$  у фосфатному буфері за  $\text{pH}$  7,5. Ініціювання реакції здійснювалося шляхом барботування повітря, додавання пероксиду водню або застосування системи ксантин/ксантиноксидаза. З'ясовано, що

помітне прискорення окиснення спостерігалось виключно при барботуванні повітрям, однак цей спосіб є тривалим, трудомістким і не дозволяє отримати достатньо детальну картину кінетики через великі часові інтервали між вимірюваннями.

Klegeris A. та співавтори [128] запропонували проводити окиснення дофаміну в лужному гліциновому буфері при рН 9,0, оскільки вимірювана швидкість реакції досягається лише за рН понад 8,0. Протягом однієї години автори реєстрували поглинання при 386 нм, що відповідає смузї поглинання дофамін-хінону. Разом з тим, на практиці виявити відповідний максимум не вдалося, а перебіг реакції залишався тривалим.

Узагальнення наведених літературних даних дозволяє виокремити ключові чинники, що сприяють підвищенню швидкості окиснення дофаміну: лужне середовище ( $\text{pH} > 8,0$ ), присутність катіонів двовалентних металів та джерела активних форм кисню. На підставі цих відомостей було розроблено спектрофотометричну методику для кінетичного дослідження процесу окиснення дофаміну.

Як реакційне середовище обрано гліциновий буферний розчин, що узгоджується з роботою Klegeris A. та ін. [128]. Експериментально підтверджено, що саме в цьому буфері дофамін окиснювався інтенсивніше, ніж у фосфатному та карбонатному середовищах при однаковому  $\text{pH}=8,0$ . Значення рН системи встановлено на рівні 9,5 шляхом додавання розчину гідроксиду натрію – це значення є граничним з практичної точки зору, оскільки подальше підвищення лужності не призводить до суттєвого зростання швидкості окиснення [129].

Як метал-каталізатор обрано заліза (II) сульфат ( $\text{FeSO}_4$ ), виходячи з літературних даних про вищу каталітичну активність  $\text{Fe}^{2+}$ . Пероксид водню використовувався як донор активних форм кисню – найбільш поширений реагент у подібних окиснювальних системах та природний окисник в організмі людини. У реакції з  $\text{Fe}^{2+}$  він генерує гідроксильні радикали, що забезпечують додатковий механізм окиснення субстрату.

За результатами серії експериментів визначено оптимальний склад реакційної системи для кінетичних досліджень: гліциновий буферний розчин з рН 9,5;  $3,2 \times 10^{-7}$  М  $\text{Fe}^{2+}$ ;  $1,4 \times 10^{-5}$  М  $\text{H}_2\text{O}_2$ ;  $3,16 \times 10^{-3}$  М дофаміну [129].

*Приготування буферного розчину.* Буферний розчин готували на основі двох вихідних розчинів. Для приготування 0,2 М розчину гліцину точну наважку 3,7525 г амінокислоти переносили у мірну колбу місткістю 250 мл, розчиняли у 100 мл очищеної води при перемішуванні та доводили об'єм до позначки. Для отримання 0,2 М розчину NaOH наважку 0,4 г лугу розчиняли у 30 мл очищеної води у мірній колбі на 50 мл і також доводили до мітки. Буфер складали безпосередньо у мірній колбі на 500 мл: послідовно вносили 125 мл розчину гліцину та 42 мл розчину NaOH, ретельно перемішували і доводили очищеною водою до позначки [129]. Значення рН контролювали потенціометрично.

*Приготування 1,4 М розчину  $\text{H}_2\text{O}_2$ .* Розчин готували розведенням 80 мкл концентрованого (60%) пероксиду водню очищеною водою до кінцевого об'єму 1 мл. Розчин готували свіжим перед кожним дослідом з огляду на нестабільність  $\text{H}_2\text{O}_2$  при зберіганні [129].

*Приготування 0,032 М розчину  $\text{Fe}^{2+}$ .* Наважку 0,009 г  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  розчиняли в 1 мл очищеної води. З метою запобігання окисненню  $\text{Fe}^{2+}$  до  $\text{Fe}^{3+}$  розчин готували безпосередньо перед використанням [129].

Як субстрат окиснення використовували розчин дофаміну гідрохлориду у концентрації 40 мг/мл, який зберігали у захищеному від світла місці відповідно до вимог виробника [129].

На першому етапі реєстрували спектри поглинання реакційної суміші в процесі окиснення дофаміну у модельній хімічній системі (рис. 2.1).

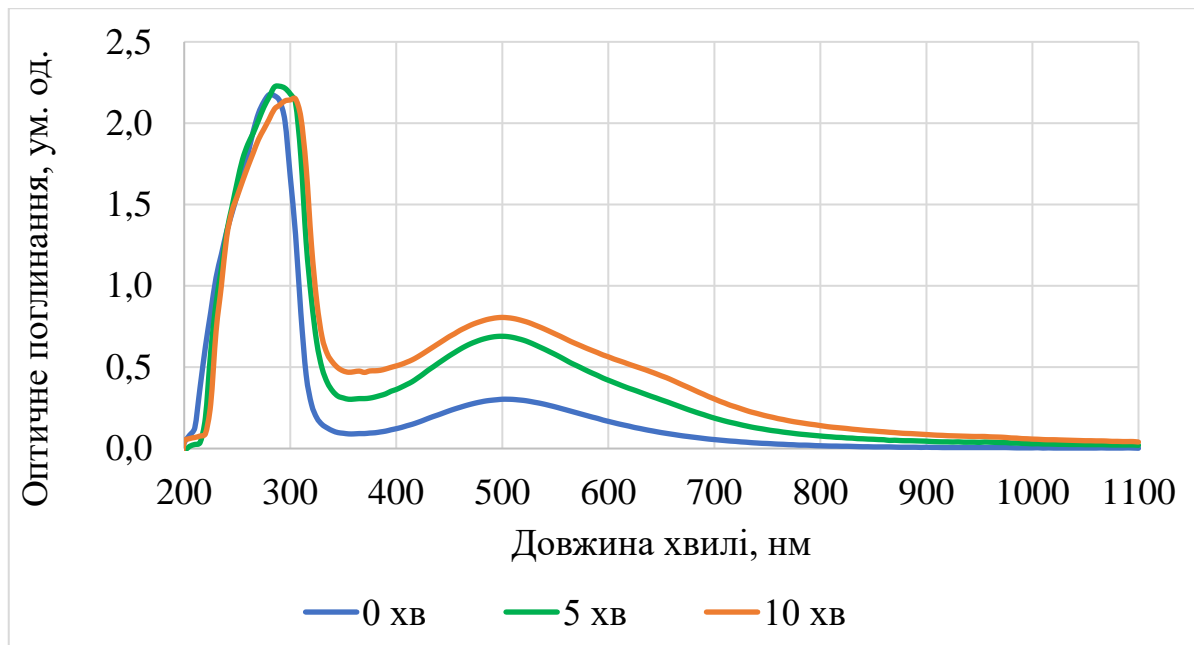


Рисунок 2.1 – Динаміка змін у спектрі оптичного поглинання реакційної системи під час реакції окиснення дофаміну [129]

Отримані спектральні дані свідчать про накопичення проміжних продуктів окиснення дофаміну, переважно дофамінохрому, з характерним максимумом поглинання при 500 нм, який було обрано як аналітичну довжину хвилі для подальших вимірювань. Дослідження проводили при температурі  $37,0 \pm 0,1$  °C, що відповідає фізіологічній температурі тіла людини [129].

Встановлено, що в розробленій модельній системі окиснення дофаміну до дофамінохрому завершується протягом 10 хв. Подальше продовження реакції супроводжується утворенням нейромеланіну – кінцевого біополімерного продукту у вигляді чорного осаду [129, 130], що унеможлиблює подальше коректне спектрофотометричне вимірювання.

### **2.3 Визначення валідаційних характеристик розробленої методики визначення швидкості окиснення дофаміну та критеріїв їх прийнятності**

З метою підтвердження придатності розробленої спектрофотометричної методики для отримання достовірних результатів щодо кінетики окиснення

дофаміну було проведено її валідацію за такими показниками: специфічність, лінійність, прецизійність і стабільність системи (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Параметри валідації та критерії прийнятності [129]

№	Параметр	Критерій прийнятності
<i>Кількісне визначення</i>		
1	Специфічність	Довжина хвилі детектора має бути специфічною виключно для аналізу.
2	Лінійність	Коефіцієнт кореляції в інтервалі концентрацій 80-120% не менше 0,99.
3	Прецизійність: <ul style="list-style-type: none"> <li>• збіжність</li> <li>• відтворюваність</li> </ul>	довірчий інтервал $\Delta$ не більше 0,5%; довірчий інтервал $\Delta$ не більше 1,0%.
<i>Загальні параметри</i>		
4	Робастність методики	Оцінка впливу факторів: <ul style="list-style-type: none"> <li>• температура кювети;</li> <li>• довжина хвилі детектора.</li> </ul>

Валідацію розробленої методики проводили згідно з чинними нормативними вимогами: положеннями настанови ДФУ 2.2. [131], що регламентують порядок валідації аналітичних методик, концептуальними засадами ІСН Q2А [132] щодо визначення валідаційних характеристик та їх термінологічного тлумачення, а також методологічними настановами ІСН Q2В [133] стосовно експериментального підтвердження цих характеристик.

## 2.4 Дослідження впливу флавоноїдів на окиснення дофаміну у хімічній системі *in vitro*

*Проведення вимірювання контрольної проби (без досліджуваних речовин).*

У кварцову кювету послідовно вносили наступні кількості речовин, перемішуючи вміст після їхнього додавання: 1930 мкл 0,8 М гліцин-NaOH буферного розчину; 20 мкл 1,4 М розчину  $H_2O_2$ ; 20 мкл 0,032 М розчину  $Fe^{2+}$ ; 30 мкл 40 мг/мл розчину дофаміну гідрохлориду [129].

До підготовленої суміші додавали 30 мкл розчину дофаміну гідрохлориду з концентрацією 40 мг/мл і перемішували для запуску реакції окиснення [129]. Кювету поміщали у термостатований кюветотримач спектрофотометра та проводили кінетичне вимірювання за таких параметрів:

- довжина хвилі – 500 нм;
- час вимірювання – 10 хв;
- інтервал – 10 с;
- температура –  $37,0 \pm 0,1^\circ C$  [129, 134].

Як розчин порівняння (бланк) використовували суміш окиснювальної системи без дофаміну. Для отримання достовірних даних вимірювання повторювали 3 рази.

*Проведення вимірювання з досліджуваною речовиною.* Дослідження впливу флавоноїдів проводили за аналогічною процедурою з модифікацією загального об'єму. Для збереження сталого кінцевого об'єму реакційної суміші, об'єм буферного розчину зменшували на величину доданого об'єму флавоноїдів (компенсували об'ємом цього розчину). Розчин досліджуваної речовини вводили у кювету одразу після додавання 0,8 М гліцин-NaOH буферного розчину. Наступні кроки (додавання розчинів пероксиду водню, ферум сульфату) виконували без змін. Швидкість окиснення дофаміну встановлювали за допомогою обчислення константи швидкості реакції першого порядку  $K_n^1$  (формула 1) лінійної ділянки кінетичної кривої (240-480 с) [129, 134].

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

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 [129, 134].

Стандартне відхилення розраховували за формулою 2:

$$RSD = \sqrt{\frac{\Sigma(x - \bar{x})^2}{(n - 1)}}, \quad (2)$$

де  $x$  – результат експерименту;

$\bar{x}$  – середнє значення;

$n$  – розмір вибірки.

## **2.5 Отримання фармацевтичних композицій на основі PLGA у формі гелю, який під час ін'єкційного введення формує імплант *in situ***

Для розробки ін'єкційних фармацевтичних композицій з леводопою у формі гелей, що формують імпланти *in situ* після підшкірного введення, використовували полі(лактид-ко-гліколід) з різним співвідношенням мономерних ланок лактиду та гліколіду, а саме 75:25, 65:35 та 50:50. Як розчинники для розробки дослідних зразків обрали диметилсульфоксид та N-метилпіролідон. Вибір органічних розчинників для формування PLGA-систем ґрунтувався на їхній здатності ефективно розчиняти полімер, а також на біосумісності та змішуваності з водною фазою [135]. Відповідно до рекомендацій ІСН, обидва розчинники належать до 3-го класу з низьким токсикологічним ризиком. Зокрема, для ДМСО значення LD<sub>50</sub> становить 2 мл/кг, що свідчить про його сприятливий профіль безпеки та можливість застосування в парентеральних системах доставки лікарських засобів [136]. У поєднанні з варіаціями складу PLGA та відповідного розчинника визначено особливості

процесу фазової інверсії в потрійній системі «полімер–розчинник–вода», що є важливим етапом переходу рідкого гелю до твердої матриці (депо).

Експериментальні зразки гелевих композицій готували за наступною процедурою: PLGA з відповідним співвідношенням мономерів лактиду та гліколіду розчиняли у вибраному органічному розчиннику у мікропробірках типу Eppendorf об'ємом 2 мл при температурі  $50,0 \pm 0,1$  °C та безперервному перемішуванні на шейкері (1100 об/хв) до досягнення повної гомогенності системи. Отриманий полімерний розчин фільтрували через стерильний шприцевий фільтр та охолоджували до кімнатної температури. Потім послідовно вводили натрію метабісульфіт як антиоксидантний стабілізатор та леводопу, забезпечуючи ретельну гомогенізацію після додавання кожної з речовин. Готові гелеві композиції зберігали при  $+4$ °C до проведення подальших досліджень.

## **2.6 Вимірювання часу ін'єкції**

Придатність гелевих композицій до ін'єкційного застосування оцінювали у фосфатному буферному розчині (рН=7,4), що моделює інтерстиціальну рідину підшкірної клітковини. Кожен досліджуваний зразок набирали у шприц із голкою 21G та вводили під стандартизованим навантаженням на плунжер 9,8 Н. Тривалість введення реєстрували секундоміром у секундах. Отримані значення використовували як критерій оцінки придатності рецептур до ін'єкційного введення та їх відповідності вимогам підшкірного застосування [137, 138].

## **2.7 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR)**

Метод інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням (FTIR) застосовували для дослідження можливих молекулярних взаємодій між АФІ та полімерним носієм, що можуть виникати під час формування фармацевтичної композиції. Зокрема, аналіз FTIR-спектрів дозволяє виявляти зміни у положенні, інтенсивності та формі характерних смуг поглинання, що може свідчити про

утворення водневих зв'язків, фізико-хімічну асоціацію компонентів або модифікацію функціональних груп полімерної матриці.

Сpektри реєстрували на FTIR-спектрометрі Nicolet IS50 з ATR-приставкою на алмазному кристалі в діапазоні 4000–650  $\text{cm}^{-1}$ . Спектральна роздільна здатність становила 1  $\text{cm}^{-1}$ , кількість сканувань – 64. Для забезпечення отримання коректних результатів кожен зразок аналізували тричі з подальшим усередненням отриманих спектрів.

## **2.8 Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)**

Термічні властивості розроблених зразків вивчали методом диференціальної скануючої калориметрії. Аналізу підлягали індивідуальні компоненти – леводопа, натрію метабісульфіт та PLGA різної молекулярної маси, а також фізичні суміші на основі цих речовин та сформовані імпланти, отримані після введення гелевих композицій у буферне середовище. Наважку кожного зразка масою близько 5,0 мг поміщали в алюмінієвий тигель і герметично закривали кришкою за допомогою пресу. Нагрівання проводили в діапазоні 20–350°C зі швидкістю 10°C/хв в атмосфері сухого азоту. Порожній герметично закритий тигель слугував еталоном для порівняння. Отримані термограми опрацьовували за допомогою програмного забезпечення TA Universal Analysis [139, 140].

## **2.9 Дослідження кінетики вивільнення леводопи із фармацевтичних композицій на основі PLGA *in vitro***

Для вивчення *in vitro* кінетичних параметрів вивільнення леводопи із розроблених фармацевтичних композицій 0,5 г зразка вносили у скляний флакон із 10,0 мл фосфатного буферного розчину з рН=7,4 [137, 158]. Флакони поміщали у реакційну станцію Integrity 10 та інкубували зразки за контрольованих умов:

температури  $37 \pm 0,5$  °C і перемішування зі швидкістю 350 об/хв до повної деградації полімерної матриці.

Проби (аліквоти) об'ємом 10,0 мл відбирали з флакону та аналізували кількісний вміст леводопи, яка вивільнилася у середовище розчинення. Після кожного відбору відповідний об'єм розчинника замінювали рівним об'ємом свіжого буферного середовища з метою підтримання умов насиченого розчинення.

Кількісний вміст леводопи визначали із використанням двопробного УФ-спектрофотометра SPECORD 200 при довжині хвилі 280 нм за попередньо побудованим калібрувальним графіком ( $R^2=0,998$ ) [141-143].

## **2.10 Скануюча електронна мікроскопія (SEM)**

Для візуалізації та оцінки морфології поверхні та структури *in situ* сформованих імплантів застосовували метод скануючої електронної мікроскопії. Дослідження проводили на мікроскопі FEI Inspect S50 (FEI Company, Брно, Чеська Республіка). З метою забезпечення електропровідності поверхні зразки піддавали попередній підготовці – нанесенню тонкого шару золота методом іонного напилення у вакуумі на установці JEOL Fine Coat Ion Sputter JFC-1100.

Дослідження зразків *in situ* сформованих імплантів методом скануючої електронної мікроскопії виконано Катериною Тереміленко у лабораторіях Товариства з обмеженою відповідальністю «Науково-виробниче підприємство „Снамін“».

## **2.11 Оцінка подразнювальної дії гелевих композицій леводопи на основі PLGA з використанням HET-CAM тесту**

Підшкірне введення ін'єкційних PLGA-композицій у формі гелю пов'язане з потенційним ризиком місцевих подразнювальних реакцій у місці ін'єкції, зумовленим наявністю в складі органічних розчинників, необхідних для

розчинення полімеру. З огляду на це, оцінка подразнювального потенціалу є важливим етапом характеристики розроблених систем.

Для *in vitro* оцінки подразнювальної дії розроблених фармацевтичних композицій у формі гелю, який при абдомінальному підшкірному введенні формує імплант *in situ*, застосували НЕТ-САМ тест (The Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane Assay) [144]. Слід зазначити, що НЕТ-САМ тест наразі традиційно застосовується у косметичній галузі як стандартизований метод оцінки подразнювальної дії речовин / косметичних продуктів на слизових оболонках [145]. Однак у контексті цього дослідження він був використаний як метод попереднього скринінгу подразнювального потенціалу розроблених композицій на ранньому етапі їх розроблення. Такий підхід дозволяє отримати попередні дані щодо місцевої переносимості без залучення лабораторних тварин, мінімізуючи часові та матеріальні витрати [146]. Отримані результати не є повноцінною доклінічною оцінкою безпеки, однак слугують підґрунтям для відбору найбільш перспективних рецептур для подальших наукових досліджень.

Метод НЕТ-САМ ґрунтується на візуальній оцінці подразнювальних реакцій (геморагії, лізису судин і коагуляції) на хоріоалантоїсній мембрані запліднених курячих яєць з 8–9-добовими ембріонами, центральна нервова система яких ще не сформована, а больова чутливість відсутня. Тест валідований та рекомендований протоколом Міжвідомчого комітету США з координації валідації альтернативних методів (ICCVAM) [147] як скринінговий метод для виявлення сильних подразників очей і слизових оболонок. У даній роботі дослідження проведено з дотриманням біоетичних принципів, оскільки використана модель відповідає концепції заміни використання лабораторних тварин у експериментах та узгоджується з вимогами належної лабораторної практики (GLP).

Використовували свіжі запліднені яйця курей породи White Leghorn середньою масою 50–60 г, які інкубували при температурі  $38,3 \pm 0,2^\circ\text{C}$ , відносній вологості  $58,0 \pm 2,0\%$  з автоматичним обертанням кожні 2 години та примусовою циркуляцією повітря. На 8-му добу нежиттєздатні яйця відбраковували за

допомогою овоскопа. На 9-ту добу розкривали шкаралупу, зволожували внутрішню мембрану 0,9%-вим водним розчином NaCl і видаляли її. На поверхню САМ наносили 0,3 мл досліджуваного зразка. Негативним контролем слугував 0,9%-вий водний розчин NaCl, позитивним - 1%-вий водний розчин натрію лаурилсульфату та 0,1 н водний розчин NaOH. Кожен зразок тестували на 3 яйцях [147, 148].

Через 30, 120 та 300 секунд на поверхі САМ реєстрували наявність геморагії, лізису судин і коагуляції. Числові показники кожного ефекту підсумовували для отримання індексу подразнення з максимальним значенням 21 бал (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Схема оцінки подразнюючої дії з використанням НЕТ-САМ тесту [147, 148]

Ефект	Оцінка		
	30 сек	120 сек	300 сек
Лізис	5	3	1
Геморагія	7	5	2
Коагуляція	9	7	5

Валідність результатів підтверджується належною реакцією контрольних зразків: негативний контроль має відповідати категорії неподразнюючих речовин, позитивний – категорії сильних подразників. Класифікацію подразнювальної дії за індексом подразнення наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Класифікація подразнювальної дії на слизових оболонках за індексом подразнення [146-148]

Індекс подразнення (бали)	Категорія подразнювальної дії
0-0,9	Відсутня подразнювальна дія
1,0-4,9	Слабка подразнювальна дія
5,0-8,9	Помірна подразнювальна дія
9,0-21,0	Сильна подразнювальна дія

Отримані в ході НЕТ-САМ тесту дані щодо подразнювального потенціалу гелевих композицій леводопи на основі PLGA з різними органічними розчинниками слугуватимуть підґрунтям для порівняльного аналізу рецептур та обґрунтування вибору найбільш безпечного розчинника для подальших досліджень.

## **2.12 Дослідження стабільності розроблених фармацевтичних композицій**

Оцінка стабільності є невід'ємним етапом розробки фармацевтичної композиції, що дозволяє встановити оптимальні умови зберігання та прогнозувати термін придатності. Для розроблених гелевих композицій леводопи на основі PLGA це питання набуває особливої актуальності з огляду на хімічну лабільність леводопи до окиснення та чутливість полімерної матриці до температурних впливів.

Дослідження стабільності проводили відповідно до вимог настанов ІСН Q1А щодо прискорених і довгострокових випробувань. Розроблені композиції зберігали за трьох температурних режимів:  $4,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ,  $25,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  та  $40,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  впродовж 3 місяців [148]. Вибір температурних режимів обґрунтований необхідністю оцінки стабільності як у рекомендованих умовах зберігання, так і за підвищених температур, що моделюють несприятливі умови транспортування.

Комплексну оцінку здійснювали у чотирьох контрольних точках: на початку дослідження (0), через 2 тижні, 1, 2 та 3 місяці зберігання. У кожній контрольній точці оцінювали органолептичні характеристики композицій – зовнішній вигляд, однорідність гелю, а також здатність до формування імпланту *in situ* при введенні у фосфатний буферний розчин ( $\text{pH}=7,4$ ) [148]. Динаміка змін зазначених показників слугувала критерієм фізичної та хімічної стабільності розроблених рецептур за різних умов зберігання.

### 2.13 Статистичний аналіз даних

Статистичну обробку даних проводили за результатами 3 незалежних повторів. Значення виражали як середнє  $\pm$  відхилення; достовірність відмінностей між групами встановлювали за допомогою ANOVA та критерію Tukey HSD при  $p \leq 0,05$ .

#### Висновки до розділу 2

Визначено об'єкт та предмет досліджень. Розроблено спектрофотометричну методику для визначення швидкості окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro*. Визначено валідаційні характеристики та встановлено критерії прийнятності.

Описано матеріали та обладнання, які застосовуватимуться у дослідженнях з визначення впливу сполук флавоноїдної природи на кінетику окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro*.

Дослідження фізико-хімічних властивостей розробленої фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням леводопи виконувалися з використанням методу інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням, а термічних характеристик – за допомогою методу диференційної скануючої калориметрії.

Дослідження *in vitro* кінетики вивільнення АФІ із розроблених фармацевтичних композицій пролонгованої дії здійснювалися з використанням методу UV-спектроскопії.

Визначення морфологічних характеристик отриманих фармацевтичних композицій виконувалися із використанням методу скануючої електронної мікроскопії.

Для оцінки *in vitro* подразнювальної дії розроблених фармацевтичних композицій на основі PLGA у формі гелю, який при підшкірному ін'єкційному введенні формує імплантат *in situ*, використовували HET CAM тест.

Достовірність і наукова обґрунтованість отриманих результатів забезпечуються комплексним підходом до організації та виконання роботи. Використання каліброваного аналітичного обладнання гарантує точність вимірювань, тоді як застосування валідованих аналітичних методик, що відповідають вимогам чинних нормативних документів, забезпечує відтворюваність і специфічність отриманих даних. Статистична обробка результатів із використанням загальноприйнятих методів аналізу підтверджує репрезентативність висновків та мінімізує вплив випадкових похибок. Сукупність зазначених чинників дозволяє розглядати отримані результати як науково достовірні та придатні для подальшого використання.

Посилання на роботи автора дисертаційного дослідження, які використані у даному розділі, наведено в таких публікаціях: [129, 134].

### 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВАЛІДАЦІЇ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ШВИДКОСТІ ОКИСНЕННЯ ДОФАМІНУ В МОДЕЛЬНІЙ ХІМІЧНІЙ СИСТЕМІ *IN VITRO* ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФЛАВОНОЇДІВ У ЦІЙ СИСТЕМІ

#### **3.1 Валідація методики визначення швидкості окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro***

Для документального підтвердження придатності розробленої спектрофотометричної методики визначення кінетики окиснення дофаміну та її відповідності вимогам щодо достовірності, точності й відтворюваності результатів було проведено валідацію за такими характеристиками: специфічність, лінійність, робастність і прецизійність.

##### *Специфічність.*

Специфічність – це здатність аналітичної методики забезпечувати достовірне кількісне визначення аналізованої речовини у присутності інших компонентів системи.

Розроблена методика ґрунтується на реєстрації оптичної густини продуктів окиснення дофаміну, зокрема дофамінохром, за довжини хвилі 500 нм [129].

Для оцінки специфічності були зареєстровані спектри поглинання розчинів усіх компонентів реакційної системи. Результати наведено на рисунках 3.1–3.5.

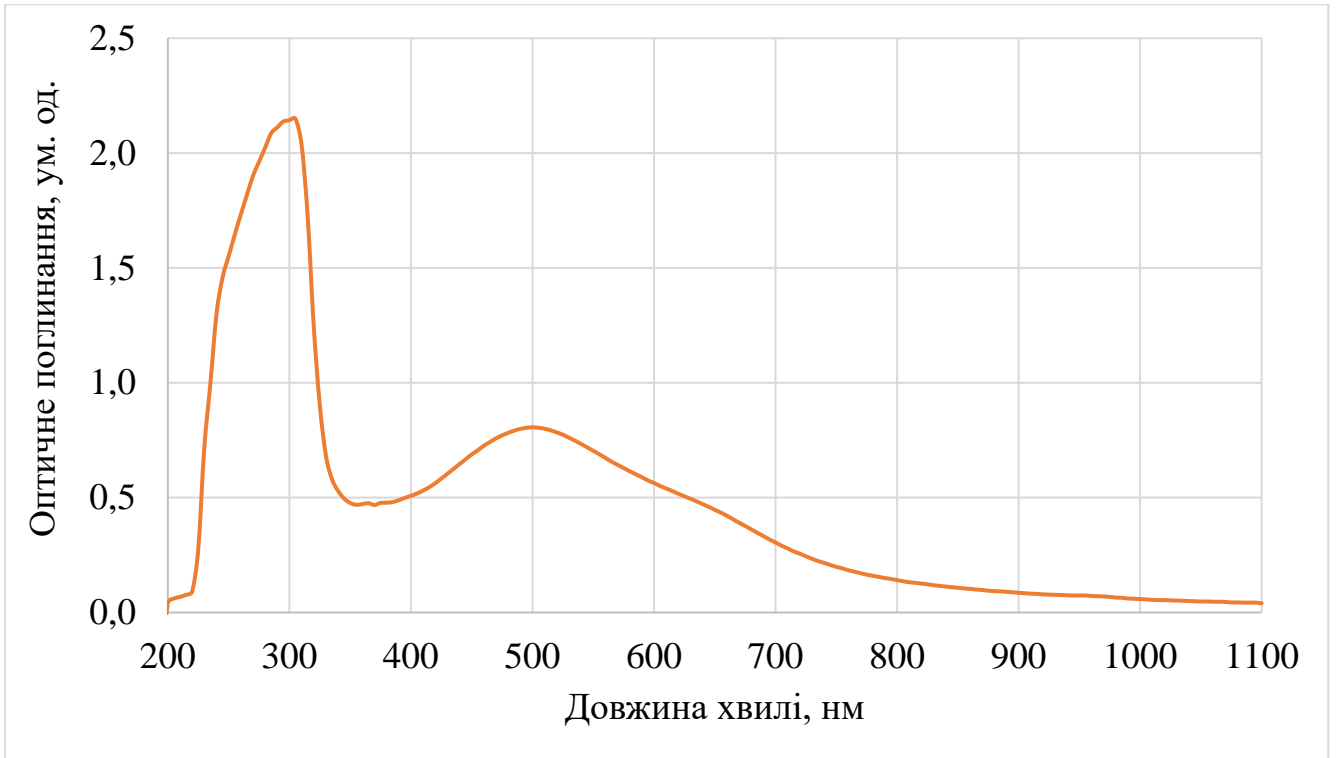


Рисунок 3.1 – Спектр поглинання продуктів реакції окиснення дофаміну (дофамінохрому)

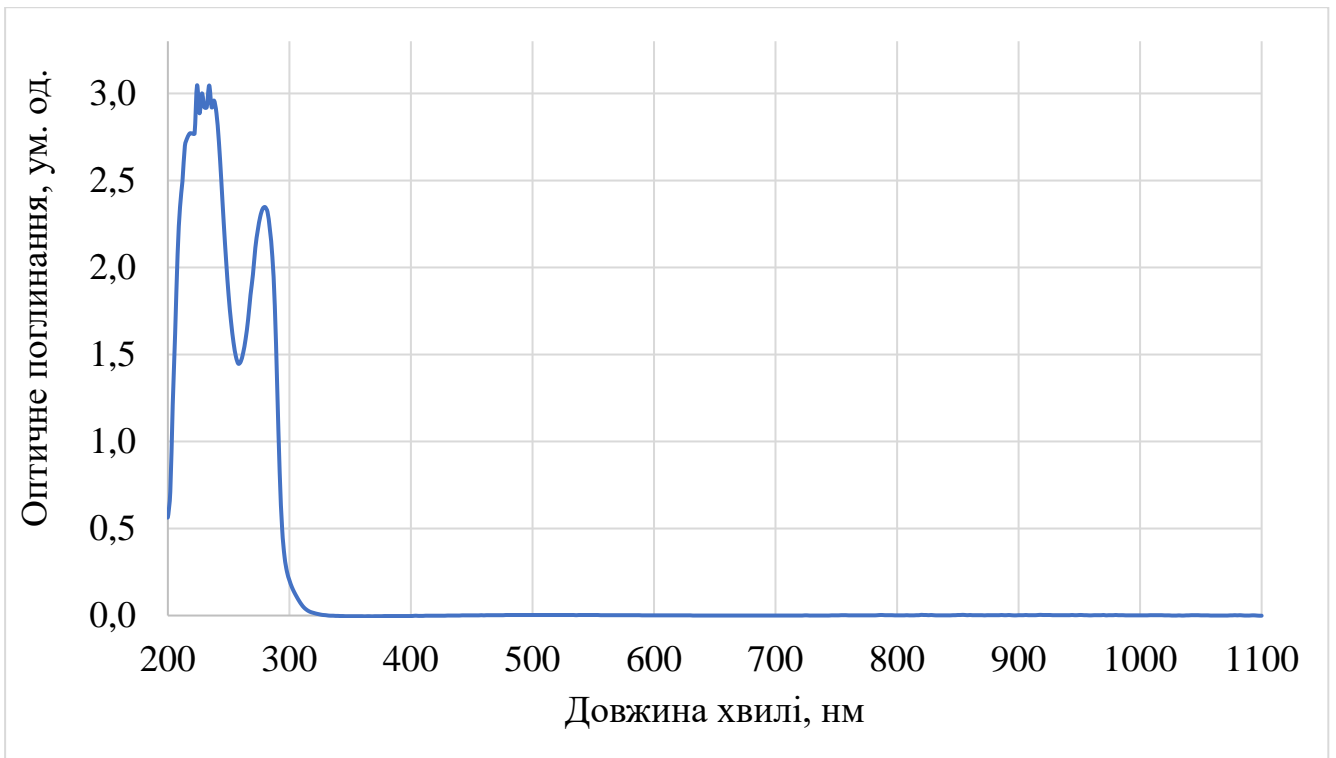


Рисунок 3.2 – Спектр поглинання дофаміну

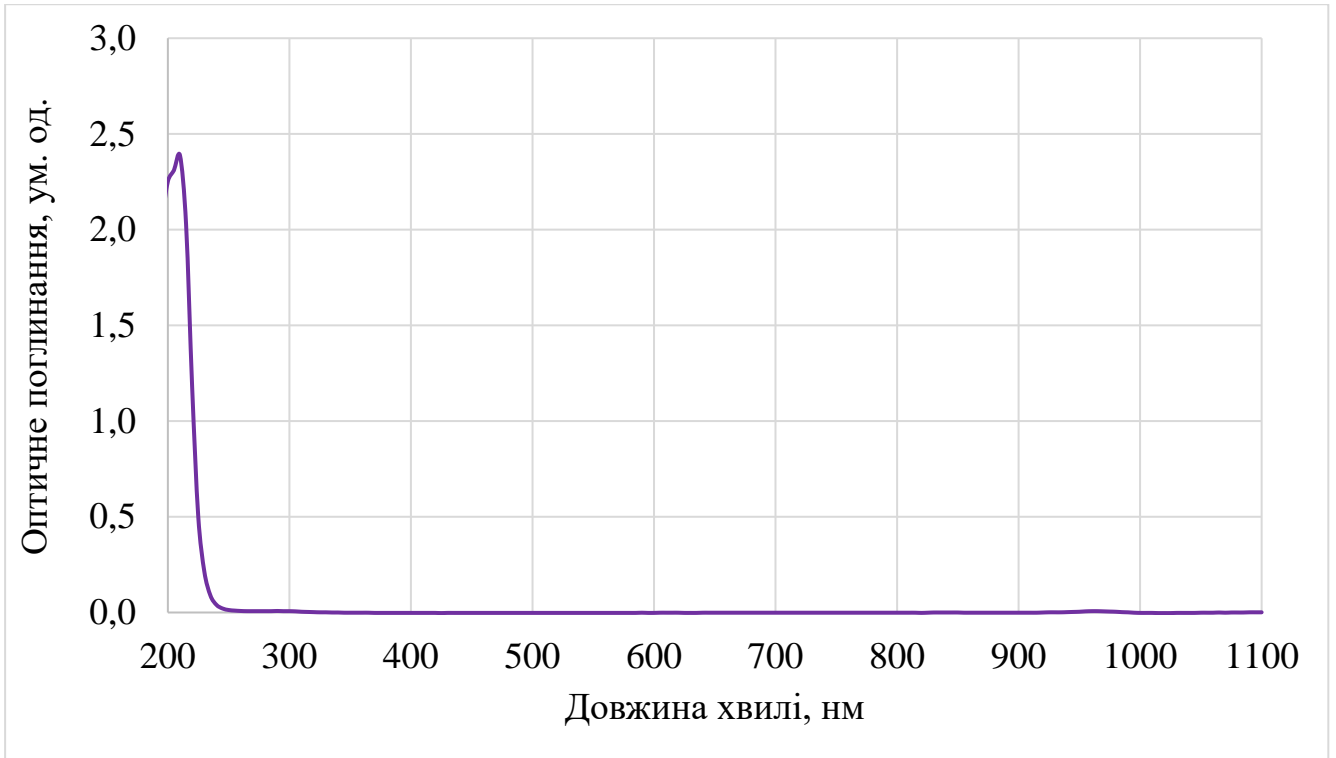


Рисунок 3.3 – Спектр поглинання 0,8 М гліцин-NaOH буферного розчину

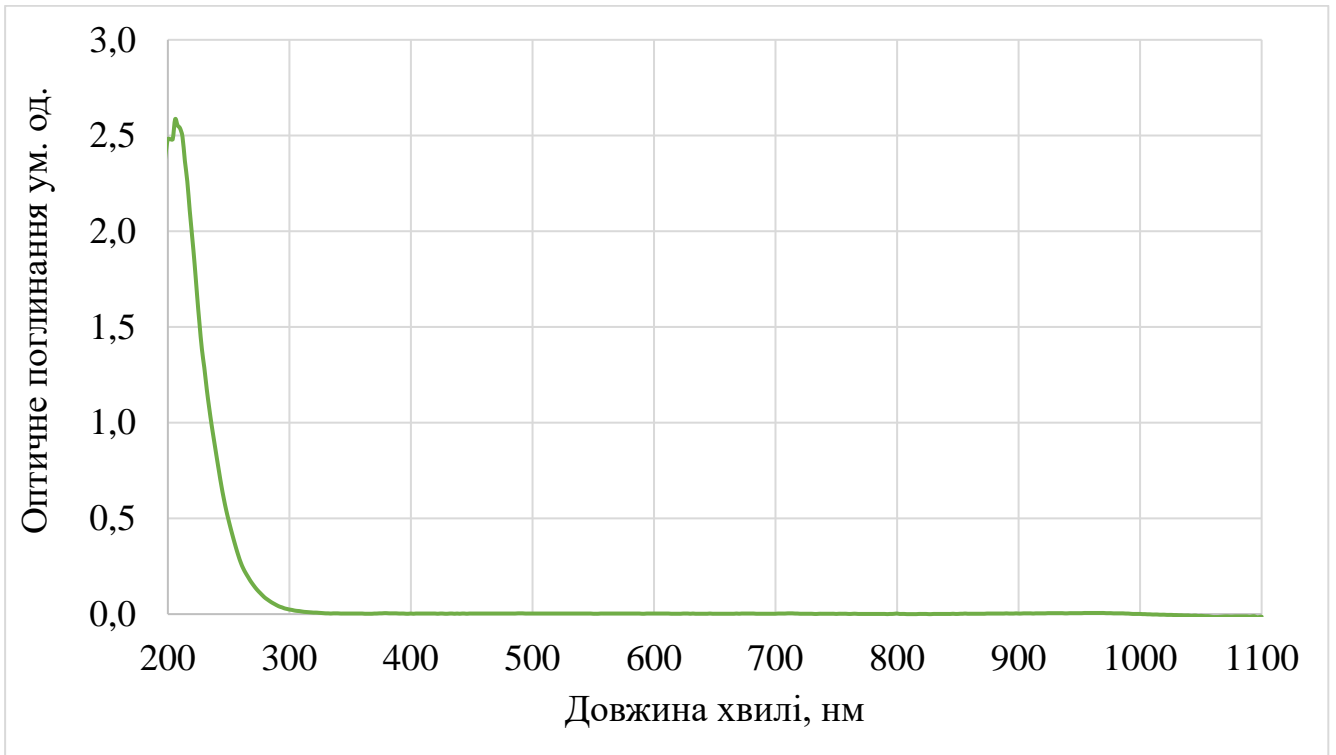


Рисунок 3.4 – Спектр поглинання 0,014 М розчину H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

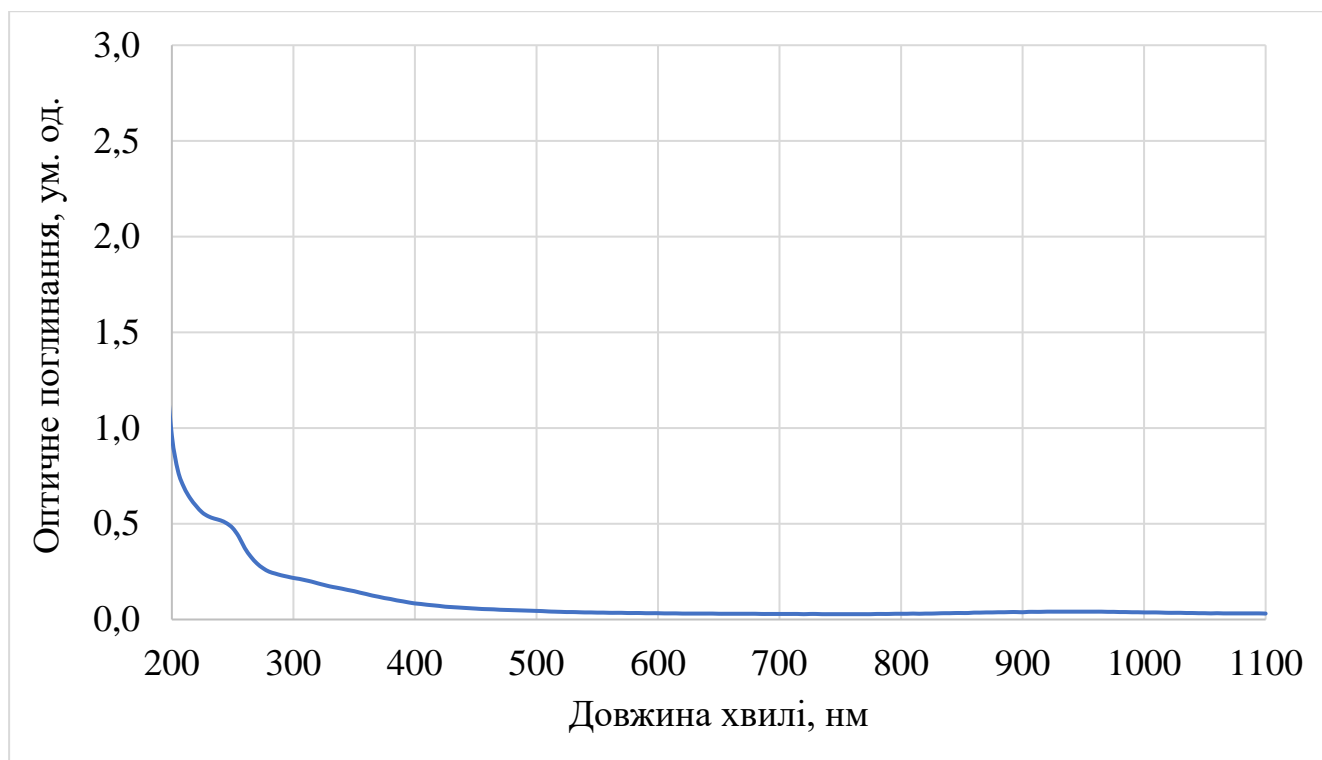


Рисунок 3.5 – Спектр поглинання 0,032 М розчину  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Аналіз зареєстрованих спектрів свідчить про відсутність поглинання інших компонентів реакційної системи за довжини хвилі 500 нм, що підтверджує селективність детектування та специфічність методики щодо продуктів окиснення дофаміну [129].

#### *Лінійність.*

Лінійність – характеристика методики, що відображає наявність прямої пропорційної залежності між оптичним поглинанням і концентрацією аналіту у досліджуваному діапазоні [129].

Оскільки продукти окиснення дофаміну, переважно дофамінохром, утворюються у стехіометричному співвідношенні 1:1 [129], концентрація аналіту відповідає концентрації вихідного субстрату. Це дозволяє варіювати концентраційні рівні безпосередньо на рівні дофаміну.

Оцінку лінійності проводили шляхом реєстрації оптичного поглинання в кінцевій точці вимірювання (10 хв) для розчинів дофаміну з концентраціями 480, 540, 600, 660 та 720 мкг/мл, що відповідають 80, 90, 100, 110 та 120 % від номінальної концентрації. Розчини готували згідно з розробленою методикою,

коригуючи об'єми дофаміну та буферного розчину відповідно до таблиці 3.1. Для кожного концентраційного рівня виконували три паралельних вимірювання [129].

Таблиця 3.1 – Приготування розчинів для визначення лінійності методики [129]

№	Концентраційний рівень, %	Концентрація, мкг/мл	Об'єм 40 мг/мл розчину дофаміну, мкл	Об'єм 0,8 М гліцин-NaOH буферного розчину, мкл
1	80	480	24	1936
2	90	540	27	1933
3	100	600	30	1930
4	110	660	33	1927
5	120	720	36	1924

Результати оцінки лінійності наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Результати випробування за параметром «Лінійність» [129]

Конц. рівень, %	Оптичне поглинання						За рівнянням регресії		
	Вимір № 1	Вимір № 2	Вимір № 3	Сер.	Відх.	%	Знач.	Відх.	%
80	0,723	0,722	0,723	0,7227	0,0006	0,08	0,724	0,0006	0,08
90	0,740	0,739	0,741	0,7400	0,0010	0,14	0,738	0,0015	0,20
100	0,752	0,752	0,752	0,7520	0,0000	0,00	0,752	0,0002	0,03
110	0,765	0,765	0,764	0,7647	0,0006	0,08	0,767	0,0015	0,19
120	0,783	0,782	0,782	0,7823	0,0006	0,07	0,781	0,0008	0,11
Сума квадратів відхилень							0,00000542		
Залишкове стандартне відхилення							0,00116		

За отриманими даними побудовано графічну залежність оптичного поглинання від концентраційного рівня (%) досліджуваної речовини (рис. 3.6), на основі якої розраховано параметри лінійної регресії: коефіцієнт рівняння,

коефіцієнт кореляції та залишкове стандартне відхилення [129]. Параметри регресійного рівняння визначали за допомогою програми Microsoft Excel.

Залишкове стандартне відхилення  $\sigma$  обчислювали за формулою 1:

$$\sigma = \sqrt{\sum/(N - 1)}, \quad (1)$$

де  $\sum$  – сума квадратів відхилень від рівняння регресії;

$N$  – кількість точок лінії регресії.

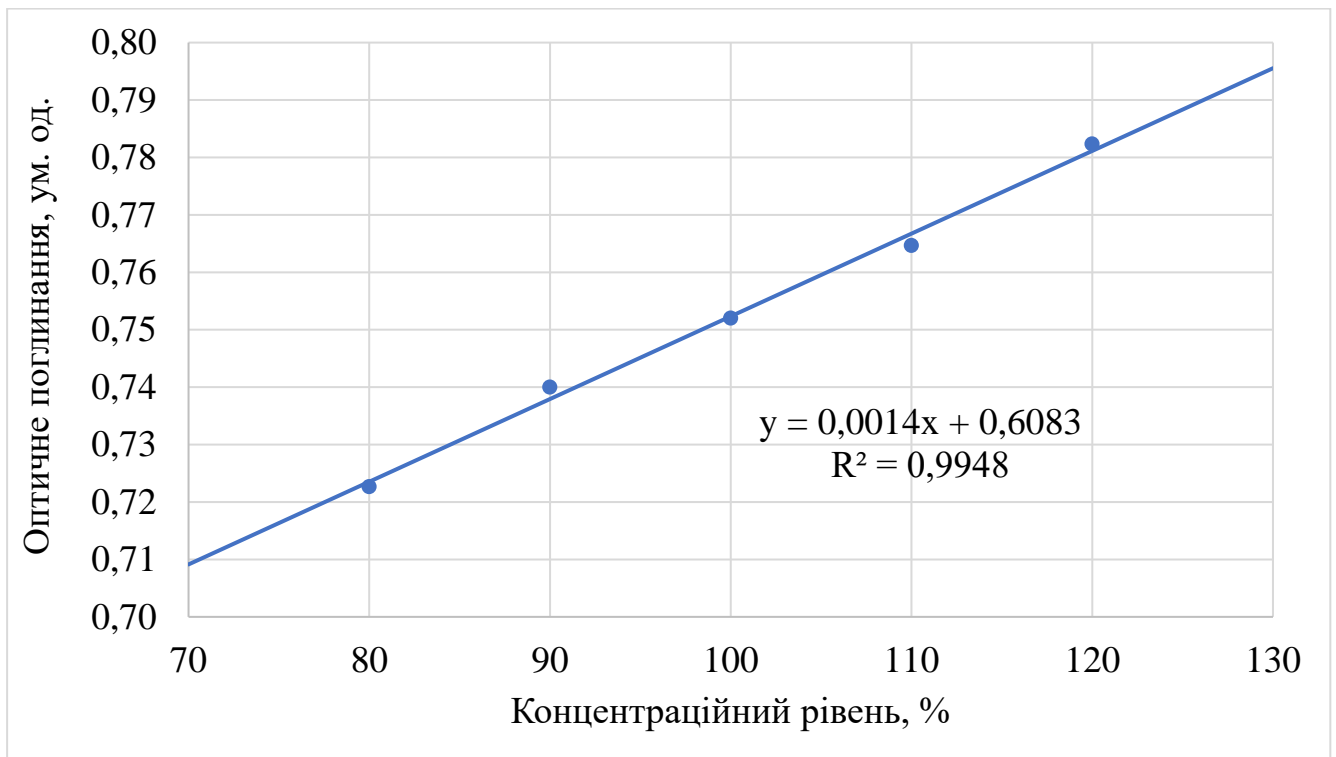


Рисунок 3.6 – Графічна залежність оптичного поглинання продуктів окиснення дофаміну від концентраційного рівня дофаміну [129]

Значення коефіцієнта кореляції в досліджуваному концентраційному діапазоні 80–120% дофаміну становить 0,995, що перевищує встановлений критерій прийнятності ( $R^2 \geq 0,99$ ), отже, лінійність методики вважається доведеною [129].

#### *Прецизійність.*

Прецизійність характеризує відтворюваність результатів вимірювань, отриманих під час багаторазового аналізу однорідного зразка в ідентичних

умовах, і виражається ступенем розсіювання індивідуальних значень навколо середньої величини.

Прецизійність оцінюють на двох рівнях: збіжність і відтворюваність. Збіжність відображає прецизійність результатів, отриманих в однакових умовах протягом короткого проміжку часу [129].

Оцінку збіжності проводили шляхом 12 паралельних вимірювань оптичної густини продуктів окиснення дофаміну в кінцевій точці реакції (10 хв) за стандартних умов проведення методики. Отримані результати з розрахованими статистичними параметрами – середнім значенням, стандартним відхиленням та довірчим інтервалом – наведено в таблиці 3.3 [129].

Таблиця 3.3 – Дані випробування за параметром «Прецизійність» [129]

№ виміру	Аналітик 1	Аналітик 2
1	0,754	0,749
2	0,752	0,750
3	0,756	0,749
4	0,755	0,748
5	0,756	0,750
6	0,754	0,748
7	0,753	0,750
8	0,752	0,750
9	0,755	0,751
10	0,755	0,749
11	0,754	0,740
12	0,755	0,750
Середнє значення	0,7543	0,7487
Стандартне відхилення	0,0014	0,0029
Стандартне відхилення, %	0,18	0,38
Довірчий інтервал	0,10	0,22
Відтворюваність, довірчий інтервал, %	0,73	

Відтворюваність оцінювали як внутрішньолабораторну прецизійність: повну процедуру вимірювання, аналогічну визначенню збіжності, повторював інший оператор (аналітик 2) в інший день. Відтворюваність розраховували як довірчий інтервал між середніми значеннями результатів двох аналітиків [129].

Довірчий інтервал для збіжності становить 0,22 % (критерій прийнятності:  $< 0,5$  %), для відтворюваності – 0,73 % (критерій прийнятності:  $< 1,0$  %), що підтверджує прецизійність розробленої методики [129].

#### *Робастність.*

Робастність характеризує стійкість методики до незначних варіацій її параметрів і відображає надійність отримуваних результатів в умовах реальної лабораторної практики.

В рамках оцінки робастності досліджували вплив двох факторів – температури інкубації реакційної суміші та довжини хвилі детектування, оскільки їх відхилення від номінальних значень може позначитися на відтворюваності результатів. Приготування розчинів і проведення вимірювань здійснювали згідно з розробленою методикою [129].

Для вивчення температурного впливу оптичне поглинання в кінцевій точці реакції (10 хв) реєстрували тричі при кожному із заданих значень температури:  $35 \pm 0,1^\circ\text{C}$ ,  $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$  та  $39 \pm 0,1^\circ\text{C}$  (табл. 3.4) [129]/

Таблиця 3.4 – Залежність оптичного поглинання від температури

Температура, °C	Вимір № 1	Вимір № 2	Вимір № 3	Середнє значення	Стандартне відхилення	Стандартне відхилення, %
$35 \pm 0,1$	0,752	0,750	0,751	0,751	0,001	0,13
$37 \pm 0,1$	0,753	0,753	0,752	0,753	0,001	0,08
$39 \pm 0,1$	0,753	0,754	0,754	0,754	0,001	0,08
Загальне				0,752	0,001	0,18

Вплив довжини хвилі детектування оцінювали шляхом триразової реєстрації оптичного поглинання в кінцевій точці реакції (10 хв) за значень 498, 500 та 502 нм (табл. 3.5) [129].

Таблиця 3.5 – Залежність оптичного поглинання продуктів окиснення дофаміну від довжини хвилі

Довжина хвилі, нм	Вимір № 1	Вимір № 2	Вимір № 3	Середнє значення	Стандартне відхилення	Стандартне відхилення, %
498	0,751	0,750	0,750	0,750	0,001	0,08
500	0,753	0,753	0,754	0,753	0,001	0,08
502	0,750	0,751	0,751	0,751	0,001	0,08
Загальне				0,751	0,002	0,22

Стандартне відхилення при відхиленні температури на  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  складає 0,18%, а при відхиленні довжини хвилі на  $\pm 2$  нм – 0,22%, що є менше за 1,0%, отже, стабільність системи підтверджено [129].

За результатами процедури валідації доведено, що розроблена методика дозволяє отримувати правильні й відтворювані результати визначення швидкості окиснення дофаміну. Загальні результати валідації запропонованої методики наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Узагальнені результати валідації спектрофотометричної методики визначення швидкості окиснення дофаміну в хімічній модельній *in vitro* системі [129]

№	Параметр	Критерій прийнятності	Результати валідації
<i>Кількісне визначення</i>			
1	Специфічність	Довжина хвилі детектора має бути специфічною виключно для аналіту.	Відповідає
2	Лінійність	Коефіцієнт кореляції в інтервалі концентрацій 80-120% не менше 0,99.	0,995
3	Прецизійність: <ul style="list-style-type: none"> <li>• збіжність</li> <li>• відтворюваність</li> </ul>	довірчий інтервал $\Delta$ не більше 0,5%; довірчий інтервал $\Delta$ не більше 1,0%.	0,22% 0,73%
<i>Загальні параметри</i>			
4	Робастність	Визначити вплив факторів: <ul style="list-style-type: none"> <li>• температура кювети;</li> <li>• довжина хвилі детектора.</li> </ul>	Спостерігаються незначні зміни в аналітичних даних

Отже, доведено, що розроблена спектрофотометрична методику визначення швидкості окиснення дофаміну є валідною за параметрами: специфічність, лінійність, прецизійність та робастність.

Дана методика дозволяє досить швидко та точно визначати кінетику перебігу процесу окиснення дофаміну, тому може застосовуватися для дослідження впливу різних активних фармацевтичних інгредієнтів на процес окиснення дофаміну, що сприятиме розробці нових лікарських засобів, спрямованих на підтримання оптимального рівня дофаміну та збереження його функціональності, які, відповідно, можуть використовуватися для лікування та профілактики хвороби Паркінсона.

### **3.2 Результати експериментальних досліджень з дослідження антиоксидантних властивостей флавоноїдів у хімічній системі окиснення дофаміну *in vitro***

Після валідації розробленої спектрофотометричної методики наступний етап роботи було присвячено комплексному дослідженню впливу сполук флавоноїдної природи на кінетичні закономірності окиснення дофаміну. Вибір флавоноїдів як потенційних інгібіторів окиснення дофаміну підтверджується результатами аналізу наукової літератури, представленого у першому розділі роботи, відповідно до якого вони розглядаються як один із найбільш перспективних класів природних антиоксидантів для інгібування окиснювальної деградації катехоламінів. Зокрема, їхня поліфенольна структура з багатьма гідроксильними групами зумовлює здатність до нейтралізації активних форм кисню, хелатування іонів металів із змінною валентністю та інгібування прооксидантних ферментів. Додатковим аргументом на користь вибору цього класу сполук слугує їхня структурна різноманітність: відмінності у ступені глікозилування, кількості та розташуванні гідроксильних груп між окремими представниками флавоноїдів дозволяють у межах єдиної експериментальної моделі провести порівняльний аналіз залежності антиоксидантної активності від особливостей хімічної будови молекули, що становить додатковий науковий інтерес.

У таблиці 3.7 представлено характеристику чотирьох найбільш вивчених та одних із найвідоміших представників групи флавоноїдів – гесперидину, діосміну, рутину та кверцетину, які були досліджені в даній експериментальній моделі.

Таблиця 3.7 – Фізико-хімічні та фармакологічні властивості флавоноїдів, досліджуваних у хімічній системі окиснення дофаміну *in vitro*

Флавоноїд	Фізико-хімічні властивості	Фармакологічні властивості	Приклади застосування
Гесперидин	Молекулярна формула: $C_{28}H_{34}O_{15}$ . Молекулярна маса: ~610,6 г/моль. Жовтий кристалічний порошок. Важкорозчинний у воді, розчинний у метанолі та етанолі [149].	Антиоксидант. Ангіопротектор, зменшує ламкість капілярів. Антигіпертензивний, гепатопротекторний ефект [149-153].	Комплексна терапія серцево-судинних захворювань, хронічної венозної недостатності та мікроциркуляторних порушень.
Діосмін	Молекулярна формула: $C_{28}H_{32}O_{15}$ . Молекулярна маса: ~608,6 г/моль. Світло-жовтий порошок. Практично нерозчинний у воді, добре розчиняється у спиртах. Отримують напівсинтетично з гесперидину [154-156].	Венотонічна і ангіопротектора дія. Підвищує тонус вен, знижує венозний застій. Протизапальні, антиоксидантні та нейропротекторні властивості [154-158].	Препарати: «Детралекс» та «Флебодія». Лікування хронічної венозної недостатності, варикозної хвороби та геморою.
Рутин (вітамін Р)	Молекулярна формула: $C_{27}H_{30}O_{16}$ Молекулярна маса: ~610,5 г/моль Жовтий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний у спиртах [159-162].	Антиоксидантний та протизапальний ефекти. Капіляропротектор, зменшує ламкість і проникність судин. Антиагрегантна дія (пригнічує агрегацію тромбоцитів). Антидіабетичний та гепатопротекторний ефекти [159-162].	Препарати: Аскорутин (разом із вітаміном С). Профілактика та лікування станів, пов'язаних із підвищеною ламкістю капілярів і дефіцитом вітаміну С.

Кверцетин	Молекулярна формула: $C_{15}H_{10}O_7$ Молекулярна маса: ~302,2 г/моль Жовтий кристалічний порошок. Важкорозчинний у воді, добре розчинний у спиртах і лугах. Аглікони багатьох флавоноїдних глікозидів (рутин, гіперозид) [163-166]	Антиоксидантні, протизапальні, нейропротекторні, кардіопротекторні властивості [163-166].	Препарати: Корвітин (ін'єкційна форма). Застосовується як кардіо- та нейропротекторний засіб у комплексному лікуванні серцево-судинних і неврологічних захворювань.
-----------	--	---	---

У ході досліджень було зареєстровано кінетичні криві окиснення дофаміну за відсутності та за наявності досліджуваних сполук флавоноїдної природи у концентраціях 50, 100 і 200 мкМ.

Вплив гесперидину на стаціонарну швидкість реакції окиснення дофаміну графічно відображено на рис. 3.7.

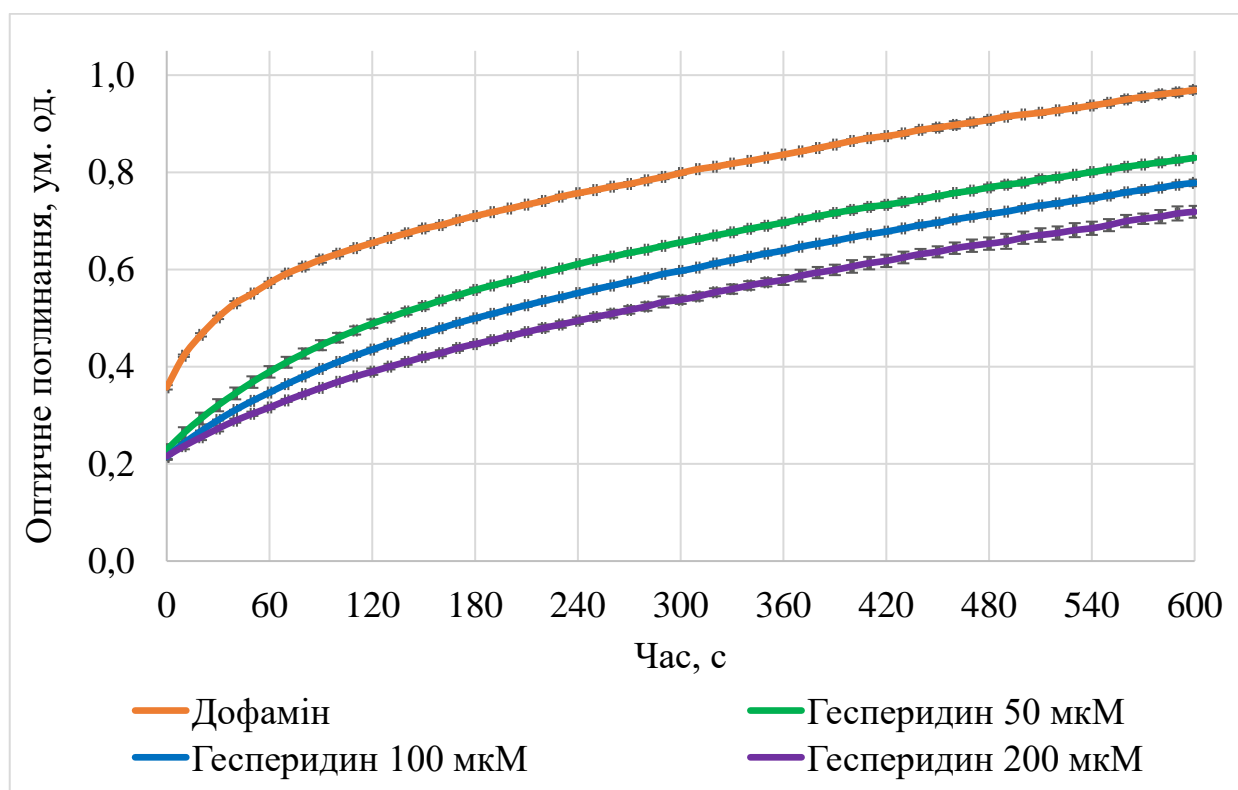


Рисунок 3.7 – Графік кінетичних кривих окиснення дофаміну без та у присутності в системі гесперидину у концентраціях 50, 100 та 200 мкМ

Встановлено, що гесперидин гальмує окиснення дофаміну в модельній хімічній системі, причому інгібуючий ефект зростає зі збільшенням концентрації флавоноїду, що свідчить про його дозозалежну антиоксидантну активність.

Результати дослідження впливу діосміну у концентраціях 50, 100 та 200 мкМ на стаціонарну швидкість реакції окиснення дофаміну наведено на рис. 3.8.

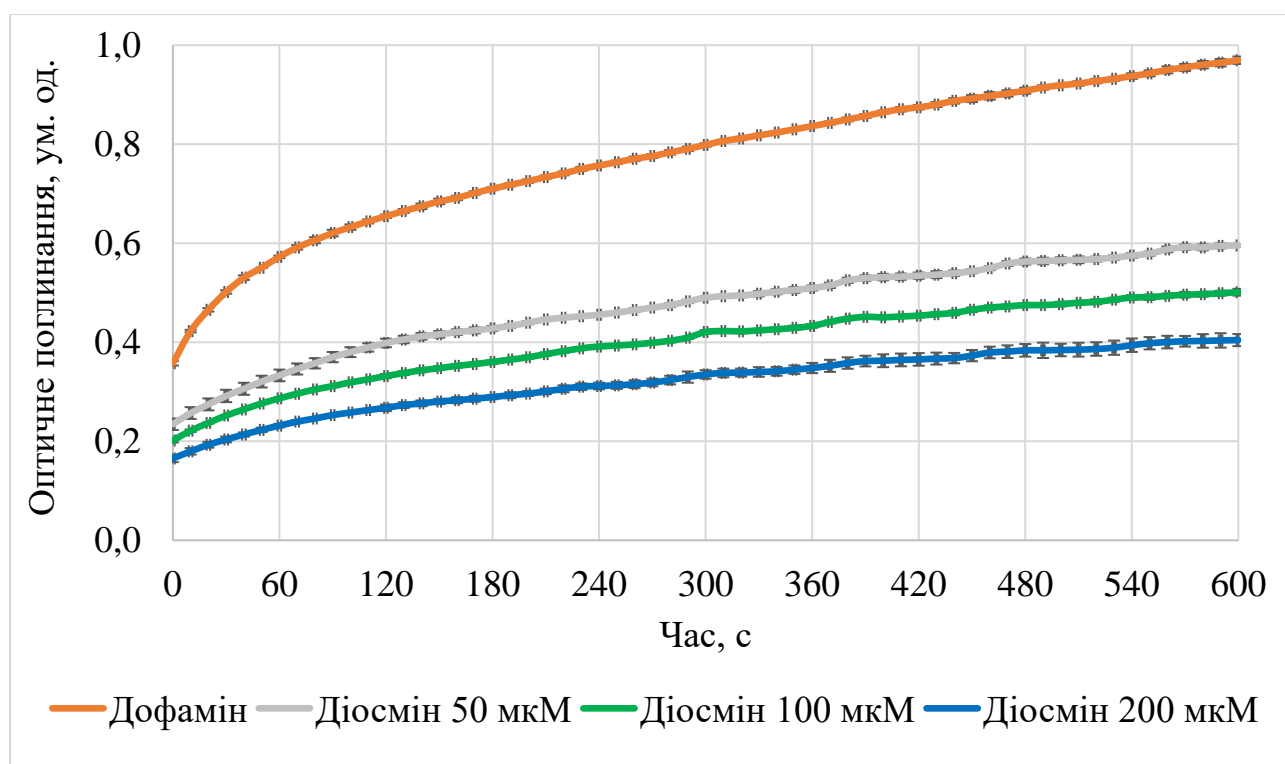


Рисунок 3.8 – Графік кінетичних кривих окиснення дофаміну без та у присутності в системі діосміну у концентраціях 50, 100 та 200 мкМ

За даними рисунка 3.8, підтверджено, що діосмін також інгібує окиснення дофаміну у дозозалежний спосіб [167, 168], при цьому його інгібуючий ефект є більш вираженим порівняно з гесперидином у відповідних концентраціях.

Вплив рутину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ на стаціонарну швидкість реакції окиснення дофаміну наведено на рисунку 3.9.

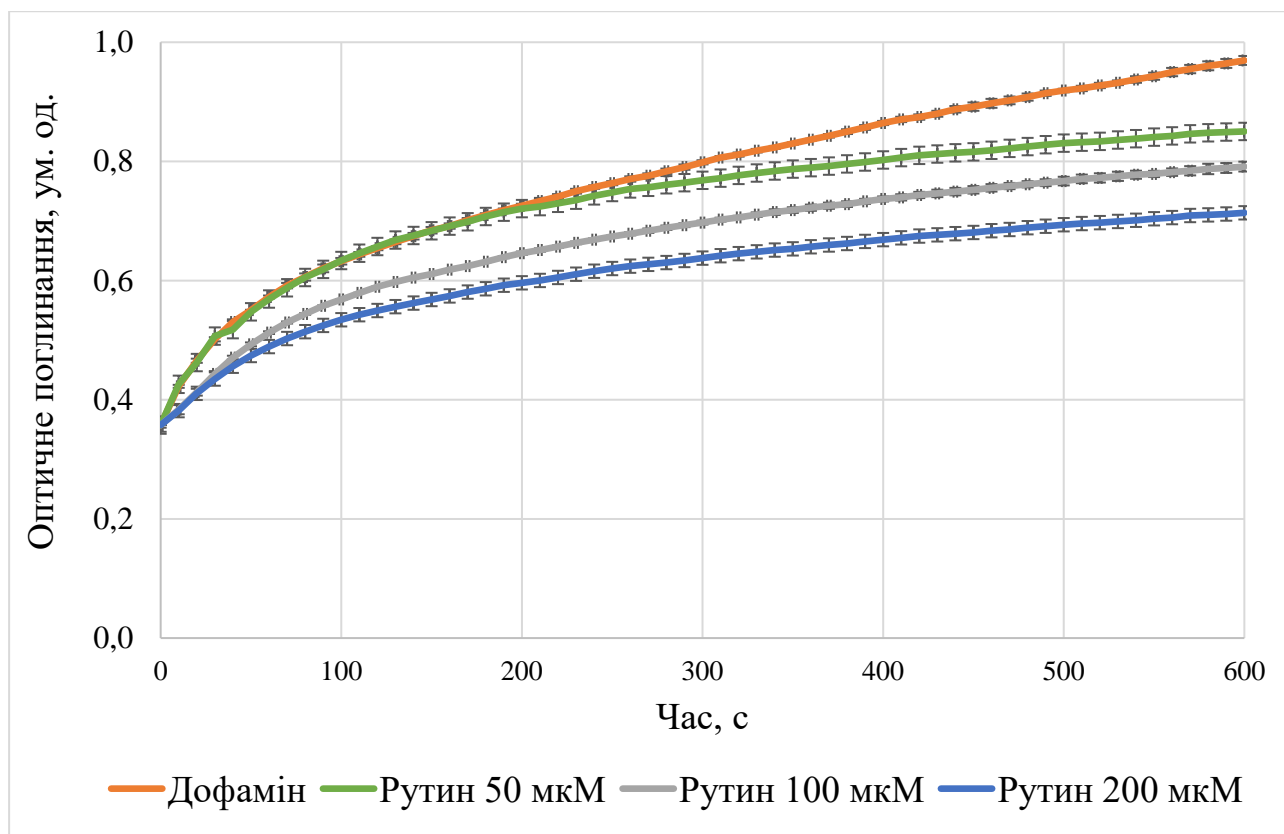


Рисунок 3.9 – Графік кінетичних кривих окиснення дофаміну без та у присутності в системі рутину у концентраціях 50, 100 та 200 мкМ

Отримані дані свідчать про те, що рутин також досить ефективно гальмує окиснення дофаміну в модельній хімічній системі, а виражений дозозалежний характер інгібуючого ефекту підтверджує наявність антиоксидантних властивостей цієї сполуки у досліджуваних умовах [169, 170].

Наступним етапом стало вивчення впливу кверцетину на процес окиснення дофаміну. Результати дослідження наведено графічно на рисунку 3.10.

На основі даних цього рисунка також було встановлено, що кверцетин знижує швидкість окиснення дофаміну у дозозалежний спосіб [168, 170].

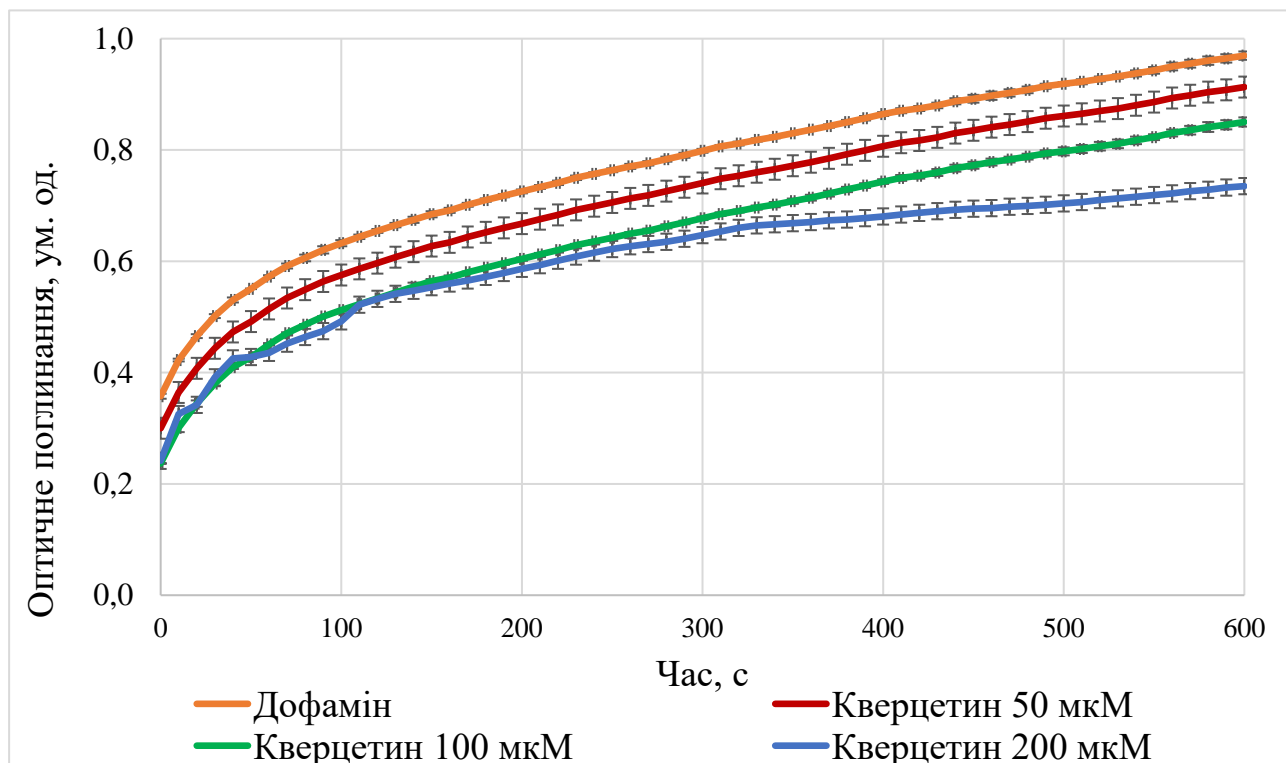


Рисунок 3.10 – Графік кінетичних кривих окиснення дофаміну без та у присутності в системі кверцетину у концентраціях 50, 100 та 200 мкМ

За результатами порівняльного аналізу кінетичних кривих окиснення дофаміну у присутності досліджуваних флавоноїдів встановлено, що всі чотири сполуки пригнічують процес окиснення дофаміну, однак ступінь інгібуючого ефекту суттєво відрізняється. Найбільш вираженою антиоксидантною активністю серед них характеризується діосмін, тоді як кверцетин проявляє найменший інгібуючий ефект у даній модельній системі.

З метою підвищення достовірності експериментальних даних та уніфікації порівняльної оцінки антиоксидантної активності досліджуваних флавоноїдів у цій системі як референтні сполуки було використано аскорбінову кислоту та тролокс (рис. 3.11 та 3.12). Застосування обох еталонів забезпечило можливість коректної стандартизації результатів і дозволило детально зіставити ефективність інгібування процесу окиснення дофаміну флавоноїдами з активністю стандартних антиоксидантів різної природи [170].

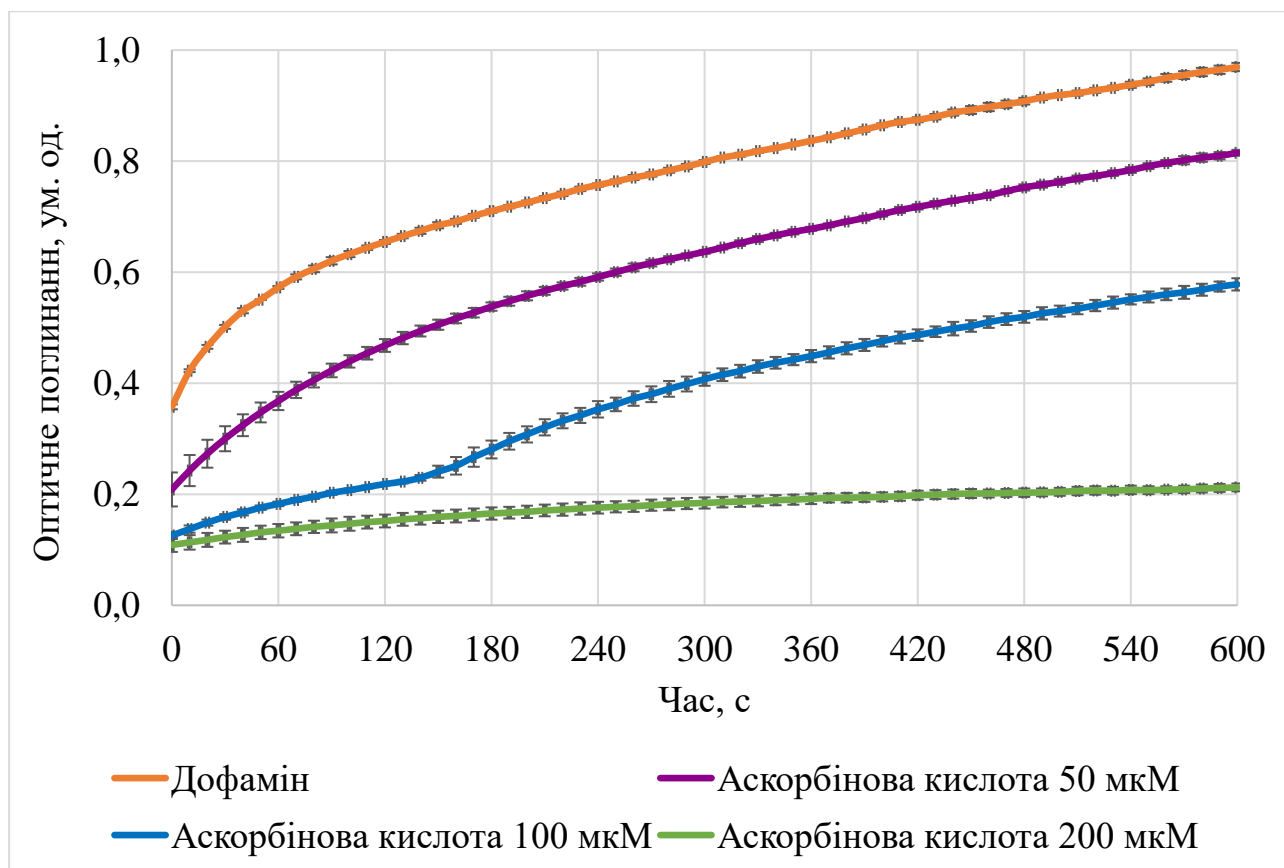


Рисунок 3.11 – Графік кінетичних кривих окиснення дофаміну без та у присутності в системі аскорбінової кислоти у концентраціях 50, 100 та 200 мкМ

Отримані результати підтверджують виражену антиоксидантну активність аскорбінової кислоти та концентраційно залежну здатність ефективно інгібувати процес окиснення дофаміну. При цьому, у випадку попереднього внесення аскорбінової кислоти у реакційну систему в концентрації 200 мкМ відбувається майже повне припинення перебігу окиснювального процесу.

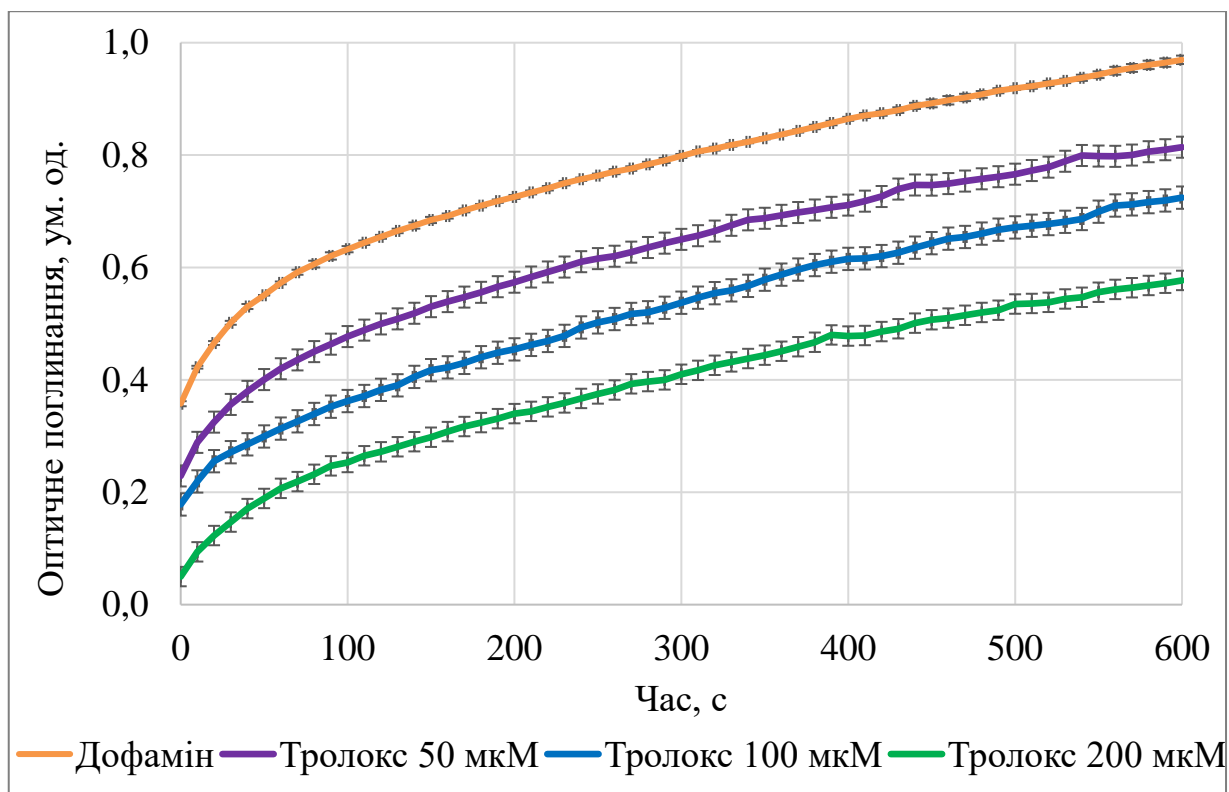


Рисунок 3.12 – Графік кінетичних кривих окиснення дофаміну без та у присутності в системі тролоксу у концентраціях 50, 100 та 200 мкМ

Кількісну оцінку антиоксидантної активності досліджуваних флавоноїдів здійснювали шляхом розрахунку констант швидкості реакції першого порядку на основі отриманих кінетичних кривих. Обраний параметр є інформативним критерієм інгібуючого впливу сполук на процес окиснення дофаміну, оскільки його зниження відносно контролю безпосередньо відображає ступінь уповільнення реакції. Зіставлення отриманих значень дозволило ранжувати досліджувані сполуки за антиоксидантною ефективністю у даній експериментальній моделі. Результати проведених розрахунків наведено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 – Залежність константи швидкості реакції першого порядку окиснення дофаміну від наявності досліджуваних речовин та їх концентрацій,  $K_n^1 \times 10^{-3}, c^{-1}$

Речовина	Концентрація, мкМ		
	50	100	200
Контрольна проба (без інгібіторів)	3,90 ± 0,05		
Аскорбінова кислота	2,43±0,05	1,27±0,03	0,27±0,01
Тролокс	2,58±0,02	1,90±0,05	1,54±0,05
Гесперидин	2,62±0,05	2,18±0,04	1,75±0,04
Діосмін	1,27±0,04	0,97±0,05	0,70±0,04
Кверцетин	3,27±0,05	2,79±0,03	2,34±0,05
Рутин	3,16±0,05	2,36±0,03	1,77±0,03

Підтверджено, що всі досліджувані флавоноїди інгібують окиснення дофаміну, а їхній антиоксидантний ефект зростає зі збільшенням концентрації в реакційній системі.

Аскорбінова кислота, використана як еталонний антиоксидант, знижувала швидкість реакції окиснення дофаміну у 1,6 раза при кінцевій концентрації у системі 50 мкМ, у 3,1 раза – при 100 мкМ та у 14,4 раза – при 200 мкМ, що свідчить про її високу ефективність у запобіганні оксидативній деградації нейромедіатора.

Серед досліджуваних флавоноїдів найкращою антиоксидантною активністю щодо окиснення дофаміну характеризується діосмін. Його антиоксидантна дія була значно вищою, ніж в інших сполук цієї групи. Зокрема, у модельній хімічній системі діосмін у кінцевій концентрації 50 мкМ уповільнював окиснення дофаміну в 3,1 раза, а при концентрації 200 мкМ – в 5,6 раза. При цьому встановлено, що за концентрацій 50 та 100 мкМ діосмін перевищує аскорбінову кислоту за рівнем антиоксидантного ефекту. При

додаванні у реакційну систему 50 мкМ діосмін знижує швидкість реакції окиснення дофаміну приблизно у 1,9 раза ефективніше, ніж аскорбінова кислота за такої ж концентрації. Подібна закономірність зберігається і для концентрації 100 мкМ: діосмін має приблизно у 1,3 раза більший інгібуючий ефект, що підтверджує його виражені антиоксидантні властивості в низьких та середніх концентраціях порівняно з референтним зразком аскорбінової кислоти.

Гесперидин і рутин показали помірний антиоксидантний ефект у досліджуваній системі. Їхня активність була подібною: вони знижували швидкість реакції окиснення дофаміну приблизно у 1,7 раза при концентрації 100 мкМ та у 2,2 раза за концентрації 200 мкМ.

Натомість кверцетин виявив найнижчу антиоксидантну активність, уповільнюючи окиснення дофаміну лише у 1,2 раза при концентрації 50 мкМ та 1,7 раза у кінцевій концентрації 200 мкМ у досліджуваній системі. Його низька ефективність у даній експериментальній моделі може бути пов'язана з його структурними характеристиками, що визначають специфіку взаємодії у досліджуваній системі.

Хоча кверцетин традиційно вважається більш активним антиоксидантом порівняно з рутином, у досліджуваній модельній системі спостерігалась протилежна тенденція. Подібні результати зустрічаються і в науковій літературі, зокрема, показано, що рутин ефективніше пригнічує утворення продуктів глікування та окиснення білків *in vitro*, ніж кверцетин [171]. Це вказує на те, що антиоксидантна активність флавоноїдів залежить від експериментальної системи і визначається не лише будовою молекули, а й природою субстрату та умовами середовища [170]. Вища гідрофільність рутину, імовірно, забезпечує йому переваги у водних системах із полярними субстратами, тоді як кверцетин виявляє більшу активність у ліпофільних середовищах.

Одержані результати доповнюють сучасні наукові уявлення щодо антиоксидантних властивостей флавоноїдних сполук та поглиблюють розуміння механізмів їхнього впливу на процеси окиснення нейромедіатора дофаміну в умовах оксидативного стресу. Встановлені ефекти свідчать про перспективу

використання досліджених флавоноїдів як ад'ювантів та, ймовірно, активних фармацевтичних інгредієнтів у складі комбінованих лікарських засобів для допоміжної фармакотерапії хвороби Паркінсона, зокрема з метою зменшення окиснювальних пошкоджень та запобігання окиснювальній деградації дофаміну.

Варто також відзначити, що одержані результати є складовою циклу досліджень, спрямованих на встановлення кінетичних закономірностей ферментативних і неферментативних окиснювальних процесів за участю активних фармацевтичних інгредієнтів різних фармакологічних груп та всебічну характеристику їхніх плейотропних ефектів [172–175]. Вивчення здатності фармакологічно активних сполук модулювати перебіг окиснювальних реакцій є актуальним у контексті пошуку нових підходів до корекції оксидативного стресу, який відіграє важливу роль у патогенезі багатьох хронічних захворювань, зокрема нейродегенеративних. Представлені результати логічно продовжують попередні дослідження цього наукового напрямку та розширюють сучасні уявлення про можливості фармакологічної регуляції окиснювальних процесів.

### **Висновки до розділу 3**

За результатами валідації розроблена спектрофотометрична методика визначення швидкості окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro* відповідає всім встановленим критеріям прийнятності. Специфічність підтверджено відсутністю абсорбційних максимумів компонентів реакційної системи на довжині хвилі 500 нм. Лінійність встановлено в концентраційному діапазоні 80–120% із коефіцієнтом кореляції  $R^2 = 0,995$ . Прецизійність доведено на рівнях збіжності та відтворюваності в межах нормативних вимог. Робастність підтверджено відсутністю статистично значущого впливу контрольованих варіацій температури та довжини хвилі детектування на відтворюваність результатів, що свідчить про валідність методики та її придатність до застосування в різних лабораторних умовах.

Розроблена методика забезпечує швидке та точне визначення кінетики окиснення дофаміну і може бути використана для оцінки впливу різних АФІ на

цей процес, що сприятиме розробці лікарських засобів для комбінованої фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Вперше спектрофотометрично досліджено кінетику окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro* у присутності флавоноїдів гесперидину, діосміну, рутину та кверцетину. Встановлено, що всі досліджувані сполуки ефективно інгібують окиснення дофаміну, а їхній антиоксидантний ефект має виражений концентраційно залежний характер.

Експериментально підтверджено, що внесення аскорбінової кислоти в реакційну систему в концентрації 50 мкМ призводить до зменшення швидкості окиснення дофаміну у 1,6 раза. Подальше підвищення концентрації до 200 мкМ супроводжується значним посиленням антиоксидантного ефекту – швидкість реакції знижується у 14,4 раза.

Серед ряду досліджених флавоноїдів найвищою антиоксидантною активністю характеризується діосмін, який за кінцевої концентрації у системі 200 мкМ уповільнює окиснення дофаміну в 5,6 раза, що підтверджується зміною константи швидкості реакції від  $K_{H^1_0}=(3,90\pm 0,05)\times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  до  $K_{H^1}(\text{діосмін } 200 \text{ мкМ})=(0,70\pm 0,04)\times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ . При цьому варто відзначити, що діосмін у кінцевих концентраціях в системі 50 та 100 мкМ має більш виражені антиоксидантні властивості, ніж аскорбінова кислота в аналогічних концентраціях. При додаванні у реакційну систему 50 мкМ діосмін знижує швидкість реакції окиснення дофаміну приблизно у 1,9 раза ефективніше, ніж аскорбінова кислота за такої ж концентрації. Доведено, що у досліджуваній системі гесперидин і рутин мають подібні антиоксидантні властивості. У концентрації 200 мкМ обидві сполуки знижують швидкість реакції окиснення дофаміну у 2,2 раза, що свідчить про їхній помірний антиоксидантний ефект та підтверджує подібність механізмів їхньої дії.

Серед досліджуваних флавоноїдів кверцетин проявив найнижчу антиоксидантну активність – його введення у кінцевій концентрації 200 мкМ зумовлювало зниження константи швидкості реакції лише у 1,7 раза.

Отже, доведено, що флавоноїди виявляють дозозалежні антиоксидантні властивості у системі окиснення дофаміну, що свідчить про перспективу їхнього використання як ад'ювантів та АФІ у складі фармацевтичних композицій у схемах комбінованої фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях: [88, 152, 153, 156, 167-170, 172-175].

#### 4           МАРКЕТИНГОВІ           ДОСЛІДЖЕННЯ           АСОРТИМЕНТУ ПРОТИПАРКІНСОНІЧНИХ           ЛІКАРСЬКИХ           ЗАСОБІВ           НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ефективність фармакотерапії симптоматичних проявів хвороби Паркінсона значною мірою визначається доступністю та різноманітністю лікарських засобів на фармацевтичному ринку. У зв'язку з цим важливим етапом є проведення маркетингового аналізу асортименту протипаркінсонічних препаратів, що дозволить оцінити стан їх представленості на вітчизняному ринку та визначити основні тенденції його розвитку.

Інформаційною базою для проведення маркетингового дослідження слугували актуальні відомості Державного реєстру лікарських засобів України [176] станом на лютий 2026 року та Міжнародна анатомо-терапевтично-хімічна класифікаційна система (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, АТХ) електронного ресурсу Compendium.com.ua [177]. Опрацювання отриманих даних здійснювали шляхом їх систематизації та узагальнення із застосуванням методів статистичного, графічного та структурного аналізу [178].

За результатами проведеного аналізу встановлено, що станом на лютий 2026 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано 93 торговельні найменування протипаркінсонічних лікарських засобів, віднесених до групи N04 «Протипаркінсонічні засоби» згідно з АТХ-класифікацією [179, 180]. Зазначені препарати розподіляються на п'ять основних підгруп, детальну характеристику яких наведено в таблиці 1 [179].

Таблиця 4.1 – Структура асортименту протипаркінсонічних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, за АТХ-класифікацією (станом на лютий 2026 року) [179]

N Засоби, що діють на нервову систему			
N04 Протипаркінсонічні засоби			
АТХ-код групи	АТХ-код підгрупи	Кількість лікарських засобів	Частка лікарських засобів за підгрупою, %
N04A A Тригексифенідил	N04A A01 Тригексифенідил	2	2,2
	N04A A02 Біпериден	2	2,2
N04B A Леводопа	N04B A02 Леводопа з інгібітором декарбоксилази	8	8,6
	N04B A03 Леводопа, інгібітор декарбоксилази та інгібітор катехол-о-метилтрансферази (COMT)	8	8,6
N04B B Похідні адамантану	N04B B01 Амантадин	6	6,5
N04B C Агоністи допаміну	N04B C04 Ропінірол	3	3,2
	N04B C05 Праміпексол	51	54,8
	N04B C07 Апоморфін	3	3,2
	N04B C08 Пірибедил	1	1,1
N04B D Інгібітори моноаміноксидази типу B	N04B D01 Селегілін	1	1,1
	N04B D02 Разагілін	8	8,6

За результатами аналізу таблиці 4.1 встановлено, що найбільшу частку в асортименті протипаркінсонічних лікарських засобів становлять препарати групи N04BC «Агоністи допаміну» [179]. Ця група представлена 58 торговельними найменуваннями, що відповідає 62,4 % від загальної кількості зареєстрованих препаратів. Серед препаратів зазначеної підгрупи переважають лікарські засоби на основі АФІ праміпексолу (АТХ-код N04BC05), які представлені 51 торговельним найменуванням. Їхня частка становить 87,9 % у межах групи N04BC та 54,8 % від загального асортименту протипаркінсонічних препаратів [179].

На рисунку 4.1 представлено розподіл протипаркінсонічних лікарських засобів на ринку України закордонного та вітчизняного виробництва за АТХ-класифікацією [179].

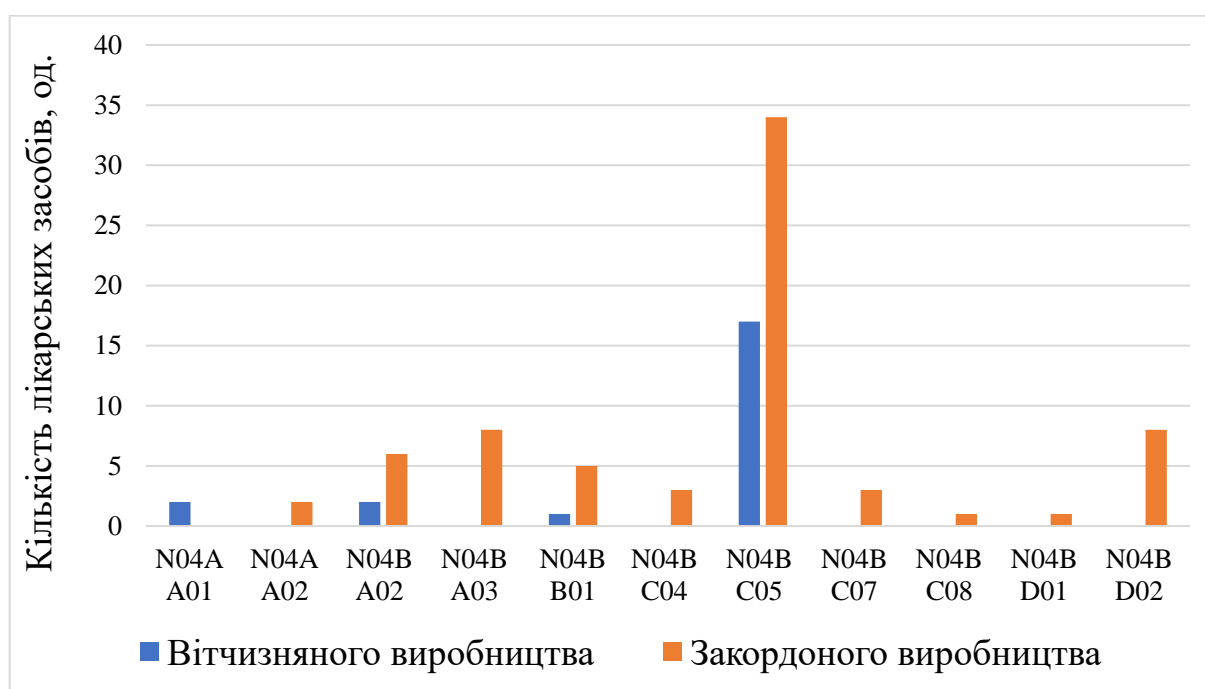


Рисунок 4.1 – Розподіл протипаркінсонічних лікарських засобів на ринку України закордонного та вітчизняного виробництва за АТХ-класифікацією [179]

Дані рисунка 4.1 свідчать про переважання лікарських засобів закордонного виробництва в більшості класифікаційних підгруп. Найбільший дисбаланс спостерігається у підгрупі N04BC05, де кількість імпортованих препаратів удвічі

перевищує вітчизняні (34 проти 17) [179]. Вітчизняні виробники представлені лише у чотирьох підгрупах з одинадцяти, що вказує на необхідність розширення імпортозаміщення, передусім у сегментах агоністів дофаміну та інгібіторів MAO-B (N04BD). Водночас препарати на основі тригексифенідилу (N04AA01) представлені виключно лікарськими засобами українського виробництва [179].

Подальший аналіз передбачав вивчення розподілу зареєстрованих протипаркінсонічних препаратів за країною виробництва (рис. 4.2).

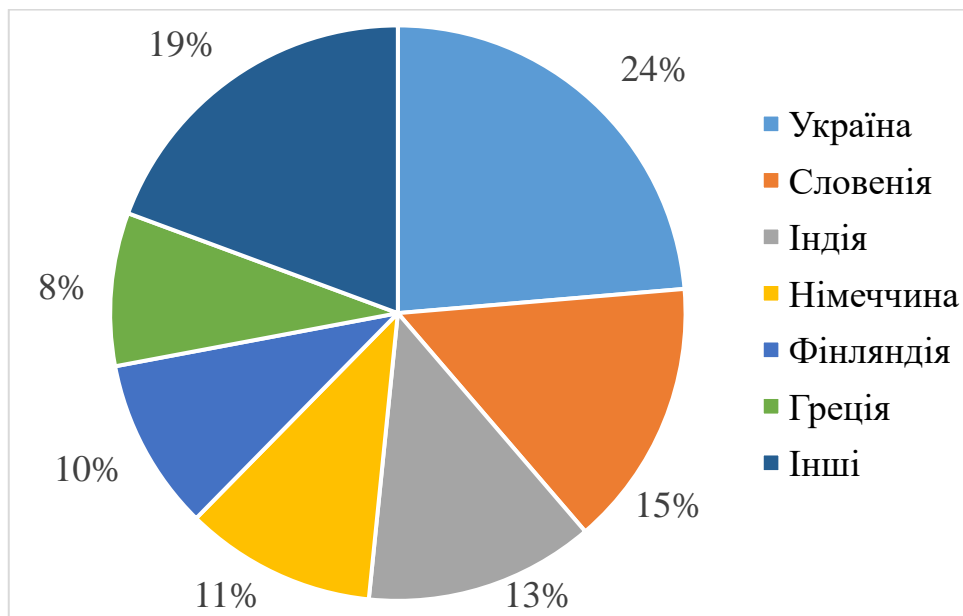


Рисунок 4.2 – Розподіл зареєстрованих протипаркінсонічних лікарських засобів за країною виробництва [179].

За результатами аналізу розподілу протипаркінсонічних препаратів за країною виробництва встановлено, що 71 із 93 зареєстрованих найменувань (76%) належать до лікарських засобів закордонного виробництва. Серед країн-експортерів в Україну провідні позиції посідають Словенія (14 ТН), Індія (12 ТН), Німеччина (10 ТН), Фінляндія (9 ТН) та Греція (8 ТН). Препарати з Італії, Угорщини, Австрії, Іспанії, Кіпру, Швейцарії, Ізраїлю, Латвії, Туреччини та Франції сукупно представлені 18 найменуваннями (19%) [179, 180].

Розподіл протипаркінсонічних лікарських засобів за вітчизняними виробниками наведено на рисунку 4.3.



Рисунок 4.3 – Розподіл кількості зареєстрованих протипаркінсонічних лікарських засобів за вітчизняними компаніями-виробниками [179]

Виробництво протипаркінсонічних препаратів в Україні здійснюють лише 4 компанії, серед яких лідируючі позиції займає ТОВ «Фарма Старт» з часткою 50% від загальної кількості найменувань вітчизняного виробництва [179, 180]. З 22 зареєстрованих препаратів українського виробництва 17 містять праміпексолу дигідрохлорид моногідрат, 2 – леводопу з карбідопою, 2 – тригексифенідилу гідрохлорид та 1 – амантадину сульфат [179].

Наступним етапом аналізу було вивчення структури ринку протипаркінсонічних препаратів за лікарськими формами та типом вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів [179]. Результати дослідження наведено на рисунку 4.4.

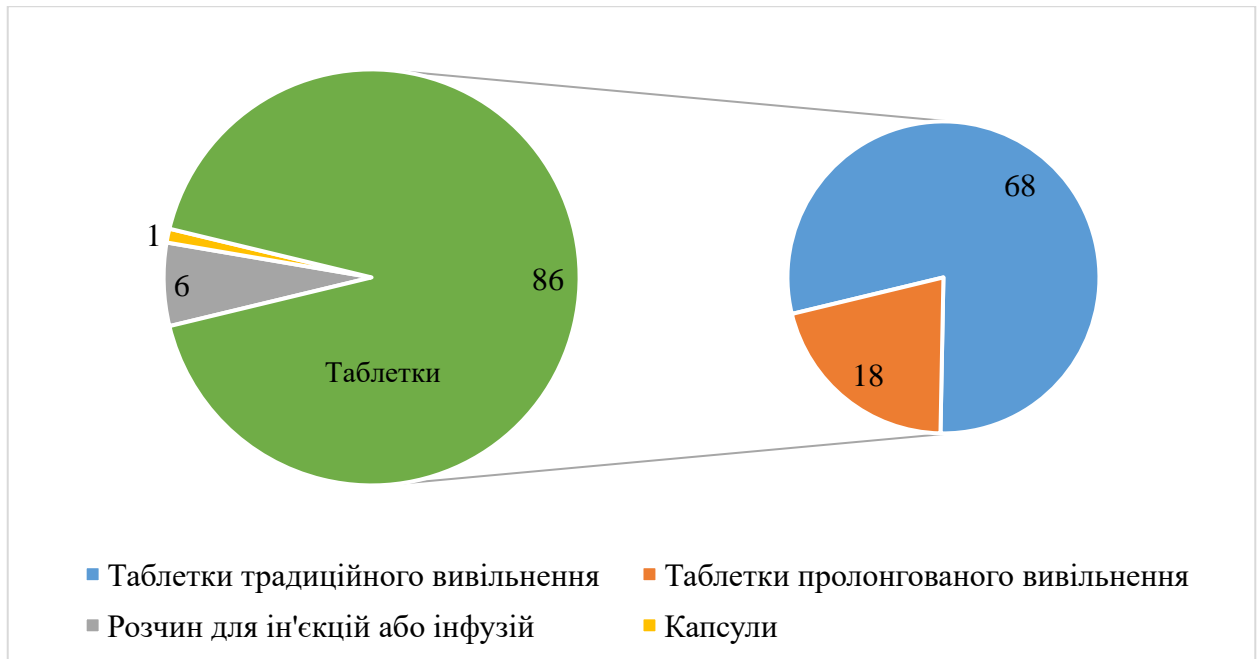


Рисунок 4.4 – Розподіл протипаркінсонічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України за формою випуску та тривалістю вивільнення АФІ [179]

Встановлено, що на фармацевтичному ринку України протипаркінсонічні лікарські засоби представлені трьома лікарськими формами, серед яких переважають тверді форми, що становлять 93,5 % від загальної кількості препаратів досліджуваної групи [179, 180]. Із 93 зареєстрованих препаратів 86 випускаються у вигляді таблеток, тоді як лише один лікарський засіб представлений у формі капсул із активним фармацевтичним інгредієнтом амантадину гідрохлоридом, виробництва Латвії.

Аналіз структури таблетованих лікарських форм (рис. 4) показав, що 79,1 % асортименту становлять таблетки з негайним вивільненням діючої речовини. Така структура свідчить про домінування традиційних підходів до фармакотерапії хвороби Паркінсона на вітчизняному ринку. Водночас частка препаратів із пролонгованим вивільненням (20,9 %) відображає поступове розширення використання модифікованих лікарських форм, що є доцільним з огляду на необхідність підтримання стабільного рівня активних фармацевтичних інгредієнтів у системному кровотоці та зменшення кратності прийому [179].

Окремо слід зазначити, що серед 22 вітчизняних протипаркінсонічних препаратів лише один представлений у формі таблеток із пролонгованим вивільненням [179].

#### **Висновки до розділу 4**

За результатами маркетингового аналізу встановлено, що станом на лютий 2026 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано 93 найменування протипаркінсонічних лікарських засобів групи N04, серед яких найбільшу частку становлять препарати на основі праміпексолу дигідрохлориду моногідрату (54,8%).

Аналіз ринку за ознакою країни виробництва засвідчив переважання закордонних препаратів (76%), провідні позиції серед яких посідають препарати виробників із Словенії (14 ТН), Індії (12 ТН), Німеччини (10 ТН), Фінляндії (9 ТН) та Греції (8 ТН). Серед вітчизняних виробників протипаркінсонічних засобів лідирує ТОВ «Фарма Старт», частка препаратів якого становить 50% від загальної кількості найменувань українського виробництва.

Встановлено, що більшість препаратів (93,5%) випускається у твердій формі, при цьому серед таблетованих форм домінують засоби з традиційним вивільненням АФІ (79,1%). Виявлений дефіцит препаратів із пролонгованим вивільненням серед вітчизняних виробників (лише один із 22 препаратів українського виробництва) визначає перспективність розробки нових лікарських форм із модифікованим вивільненням АФІ з метою оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Результати досліджень, викладені в цьому розділі, оприлюднено в роботах автора [179, 180].

## 5 РОЗРОБКА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛАСТИВОСТЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ PLGA З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ЛЕВОДОПИ

### 5.1 Розробка складу ін'єкційних фармацевтичних композицій на основі PLGA з пролонгованим вивільненням леводопи

З метою подолання ключових недоліків традиційних таблетованих форм протипаркінсонічних препаратів запропоновано розробити ін'єкційну гелеву композицію на основі полімеру PLGA, який після підшкірного абдомінального введення формує імплант *in situ*. Як полімерну матрицю для формування депо-системи використовували PLGA із трьома співвідношеннями мономерів молочної та гліколевої кислот – 75:25, 65:35 та 50:50. Зміна співвідношення мономерів зазвичай по-різному впливає на ступінь кристалічності, гідрофільність та швидкість гідролітичної деградації полімеру в біологічному середовищі, що, своєю чергою, визначає кінетику вивільнення діючої речовини зі сформованого імпланту. Таким чином, підбір оптимального складу PLGA є одним із ключових інструментів керування профілем вивільнення АФІ.

Відомо, що ефективність формування імплантату *in situ* після підшкірного введення залежить від фізико-хімічних і реологічних властивостей вихідної гелевої композиції. З одного боку, вона повинна характеризуватися достатньою ін'єкційною придатністю – низьким гідродинамічним опором під час проходження через голку шприца, що забезпечує комфортне та точне введення. З іншого боку, після контакту з рідким середовищем організму композиція повинна швидко та повно піддаватися фазовому переходу з утворенням щільного напівтвердого або твердого імланту (депо) [135]. Недостатня швидкість преципітації полімеру може зумовлювати неконтрольоване початкове вивільнення леводопи та міграцію розчинника в навколишні тканини, що є небажаним з точки зору як ефективності, так і безпеки препарату.

Для досягнення необхідного балансу між ін'єкційною здатністю та швидкістю фазового переходу як органічну фазу композицій досліджували два розчинники – диметилсульфоксид та N-метилпіролідон. Обидва розчинники здатні повністю розчинити PLGA та забезпечувати необхідну консистенцію гелю, проте відрізняються за швидкістю дифузії у водне середовище та токсикологічним профілем. При підшкірному введенні дифузія розчинника з гелевої матриці ініціює преципітацію полімеру та формування твердого імпланту-депо.

Окремої уваги під час розробки рецептур потребувала хімічна стабільність леводопи. Як представник групи катехоламінів, леводопа характеризується високою схильністю до автоокиснення: у присутності кисню вона швидко деградує з утворенням реакційноздатних ортохінонів та інших продуктів окиснення, що супроводжується інтенсивним потемнінням композиції та зниженням вмісту діючої речовини. Зазначені зміни можуть суттєво вплинути як на стабільність композиції під час зберігання, так і на відтворюваність терапевтичного ефекту після введення. З огляду на це, до складу всіх досліджуваних рецептур введено натрію метабісульфіт як антиоксидант [181]. Ця допоміжна речовина ефективно інгібує окиснювальну деградацію леводопи, забезпечуючи хімічну стабільність діючої речовини як у процесі виготовлення композиції, так і впродовж вивільнення з імпланту *in situ*.

Вплив типу та концентрації органічного розчинника на час приготування композицій, їх ін'єкційну здатність та швидкість формування імпланту у фосфатному буферному розчині (рН=7,4), що моделює фізіологічні умови підшкірного середовища, представлено у таблиці 4.1.

Таблиця 5.1 – Результати впливу складу на час приготування та час введення фармацевтичних композицій у формі гелю

№	Шифр	Склад	Відсотковий вміст у композиції, %	Час приготування композицій, год.	Час введення композиції у буферне середовище рН=7,4 через голку 21G, с*
1	L01	ДМСО, PLGA (50:50), леводопа, натрію метабісульфіт	59,8:20:20:0,2	3,0	32,3±0,8
2	L02	ДМСО, PLGA (75:25), леводопа, натрію метабісульфіт	59,8:20:20:0,2	5,5	96,5±1,1
3	L03	ДМСО, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт	59,8:20:20:0,2	4,5	36,6±0,2
4	L04	N-метилпіролідон, PLGA (50:50), леводопа, натрію метабісульфіт	59,8:20:20:0,2	5,4	98,6±0,5
5	L05	N-метилпіролідон, PLGA (75:25), леводопа, натрію метабісульфіт	59,8:20:20:0,2	7,4	107,5±2,7
6	L06	N-метилпіролідон, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт	59,8:20:20:0,2	6,2	34,7±0,2

\* Вміст шприца проитовхували через голку 21G, прикладаючи до плунжера постійну силу 9,8 Н.

Оскільки відсотковий вміст усіх компонентів у зразках є однаковим, можна стверджувати, що встановлені властивості зумовлені фізико-хімічною природою розчинника та типом використаного сополімеру PLGA.

Аналіз впливу органічного розчинника свідчить про суттєву технологічну перевагу диметилсульфоксиду над N-метилпіролідоном. Використання ДМСО дозволяє значно прискорити процес одержання систем, скорочуючи час приготування в середньому на 1,5–2 години для всіх марок полімерів. Крім того, композиції на основі ДМСО (зокрема з PLGA 50:50 та 75:25) характеризуються швидшим часом та легкістю введення у буферне середовище через голку калібру 21G порівняно з аналогічними композиціями з N-метилпіролідоном.

Співвідношення мономерів лактиду та гліколіду в структурі PLGA також має значний вплив на властивості композицій. Зразки L02 та L05 характеризуються найдовшим часом приготування (до 7,4 години) та різким зростанням часу введення (до 96,5–107,5 секунд). Це свідчить про високу в'язкість системи або надто стрімку фазову інверсію полімеру при контакті з водним середовищем безпосередньо в каналі голки. Натомість використання PLGA (50:50) та ДМСО у складі (зразок L01) має найшвидший час приготування (3 години) та найлегше введення (32,3 секунди).

Для оцінки поведінки розроблених систем *in situ* та особливостей формування полімерного депо після контакту з водним середовищем було проведено візуальне дослідження процесу фазової інверсії. Отримані імпланти фотографували після завершення процесу осадження полімеру з метою порівняння їх морфологічних характеристик залежно від складу полімеру та використаного розчинника (рис. 5.1).

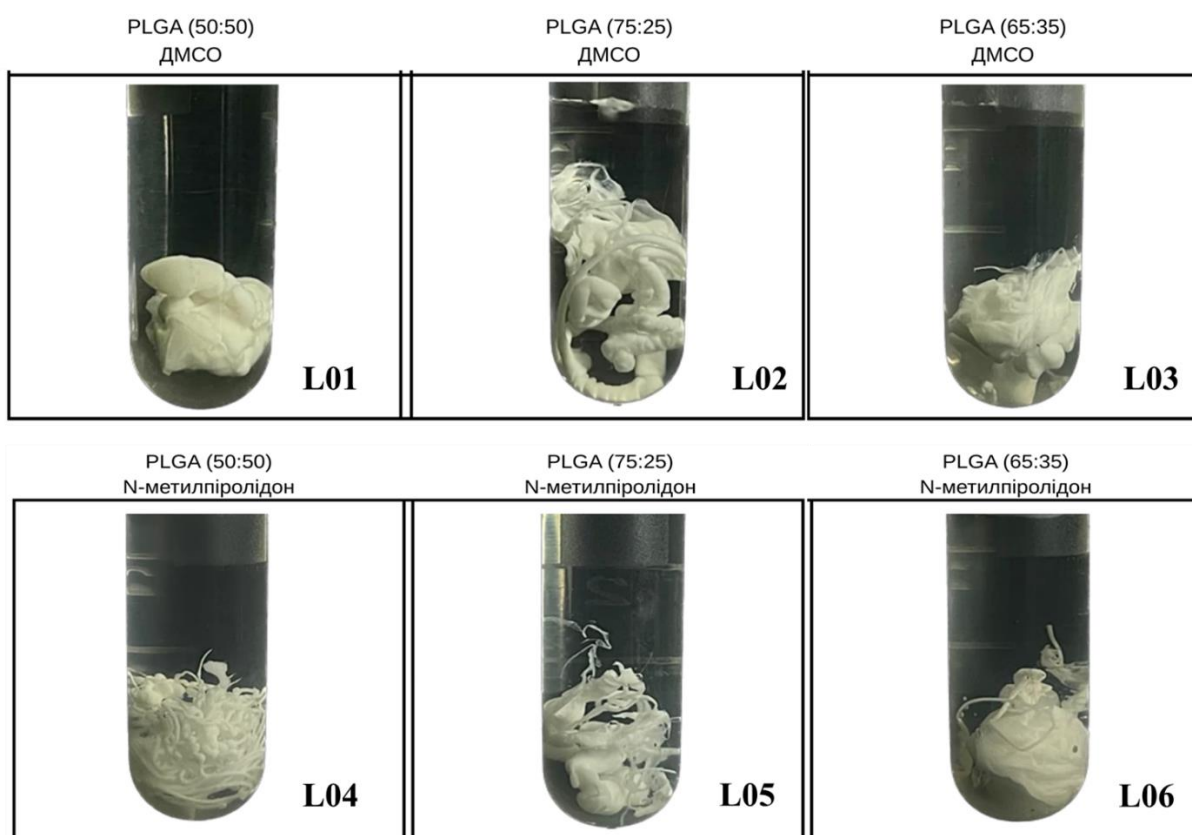


Рисунок 5.1 – Результати дослідження формування імплантів після ін'єкції гелевих композицій із леводопою на основі PLGA у буферне середовище з рН=7,4

Як видно з рисунка 5.1, усі досліджені композиції формують тверде депо (імплант) в результаті фазової інверсії, однак характер утворених структур суттєво різниться залежно від складу полімеру та природи розчинника. Зразки на основі ДМСО (L01–L03) загалом утворюють більш компактні депо: зокрема, L01 характеризується щільною структурою з відносно гладкою поверхнею, тоді як збільшення частки лактиду у складі полімеру – L02 (PLGA 75:25) та L03 (PLGA 65:35) – супроводжується формуванням більш розгалужених депо. Зразки, виготовлені на основі N-метилпіролідону (L04–L06), мають відмінну морфологію: L04 (PLGA 50:50) після введення утворює характерну тонковолокнисту структуру, тоді як L05 (PLGA 75:25) та L06 (PLGA 65:35) формують складніші, комбіновані пластинчасто-волокнисті депо. Отримані результати свідчать про те, що природа розчинника та співвідношення мономерів у складі PLGA є ключовими факторами, що визначають швидкість дифузії розчинника та, як наслідок, просторову організацію сформованого імпланту в досліджуваного середовищі.

## **5.2 Результати вивчення фізико-хімічних властивостей розроблених фармацевтичних композицій методом FTIR-спектроскопії**

Дослідження фізико-хімічних характеристик розробленої фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням леводопи виконано з використанням методу інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням. Реєстрували FTIR-спектри АФІ, полімерів, допоміжної речовини, їхніх фізичних сумішей та сформованих композицій у формі імпланту. На рисунку 5.2 представлено FTIR-спектри вихідних речовин, використаних для отримання композицій.

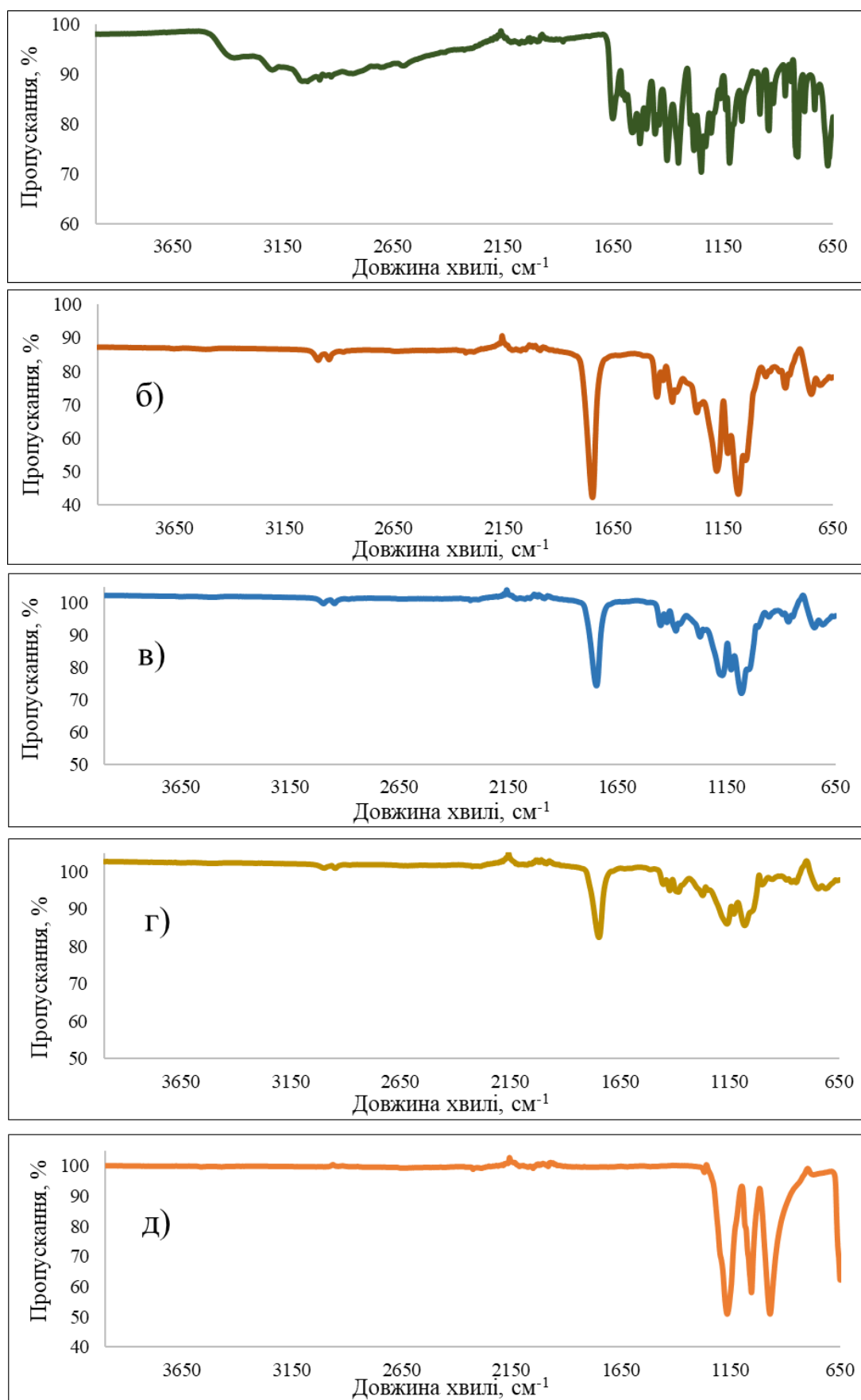


Рисунок 5.2. – FTIR-спектри: а) леводопи; б) PLGA (75:25); в) PLGA (65:35); г) PLGA (50:50); д) натрію метабісульфіту

Характерні максимуми поглинання для АФІ леводопи спостерігалися на FTIR-спектрі при 3200, 3062 та 2981  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідають валентним коливанням групи  $-\text{O}-\text{H}$ , тоді як на коливання фенольного кільця  $-\text{C}=\text{C}$  вказують максимуми при 1458, 1402, 1353, 816 та 672  $\text{cm}^{-1}$ . Валентні коливання групи  $-\text{C}-\text{H}$  спостерігалися при 2929 та 2981  $\text{cm}^{-1}$  [181]. Максимум при 1562  $\text{cm}^{-1}$  відповідає валентним коливанням групи  $-\text{NH}_2$ , а валентним коливанням групи  $-\text{C}=\text{O}$  максимум при 1651  $\text{cm}^{-1}$ . Отримані результати узгоджуються з літературними даними та роботами інших дослідницьких груп [181-183].

Спектри полімеру PLGA з різними молекулярними масами є подібними та характеризуються інтенсивним максимумом поглинання в області 1651  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідає валентним коливанням карбонільної групи складного етеру, а також максимумами  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}$  у діапазоні 1000–1300  $\text{cm}^{-1}$ , характерними для аліфатичної полімерної матриці [184, 185].

Спектр натрію метабісульфіту є відносно простим, із характеристичними максимумами сульфітної групи ( $-\text{S}=\text{O}$ ) при 1161, 1056, 966  $\text{cm}^{-1}$ , що зумовлено неорганічною природою цієї допоміжної речовини [186].

FTIR-спектри фізичних сумішей та готових фармацевтичних композицій наведено на рисунку 5.3.

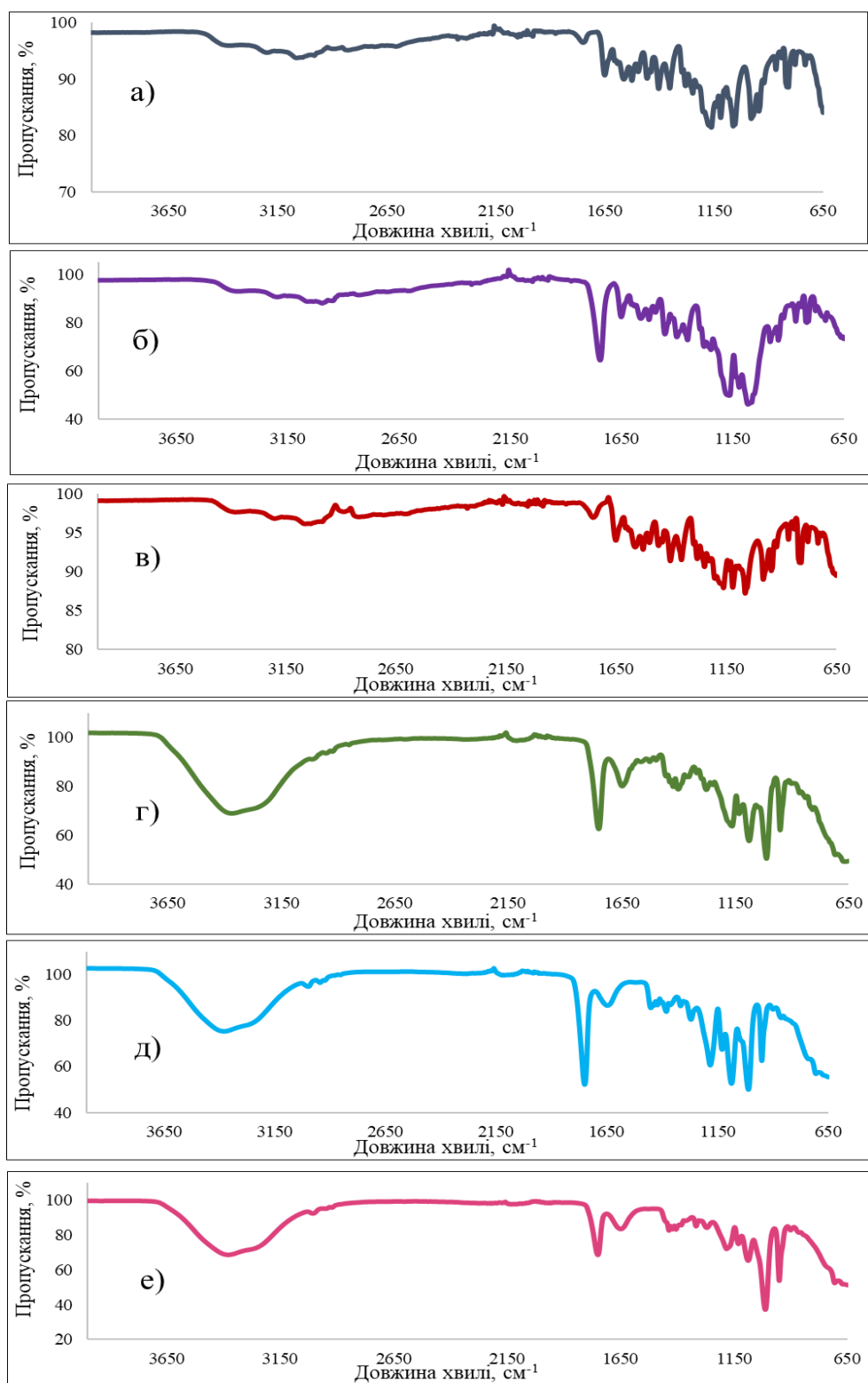


Рисунок 5.3 – FTIR-спектри: а) фізичної суміші PLGA (75:25)/леводопа/натрію метабісульфіт; б) фізичної суміші PLGA (65:35)/леводопа/натрію метабісульфіт; в) фізичної суміші PLGA (50:50)/леводопа/натрію метабісульфіт; г) фармацевтичної композиції PLGA (75:25)/леводопа/натрію метабісульфіт; д) фармацевтичної композиції PLGA (65:35)/леводопа/натрію метабісульфіт; е) фармацевтичної композиції PLGA (50:50)/леводопа/натрію метабісульфіт

Аналіз FTIR-спектрів фізичних сумішей та відповідних фармацевтичних композицій на їх основі дозволяє оцінити хімічну сумісність компонентів та виявити можливі взаємодії, що виникають у процесі формування лікарської форми.

На FTIR-спектрах фізичних сумішей спостерігається характерний для PLGA максимум інтенсивного поглинання в області  $1651\text{ см}^{-1}$ , який відповідає валентним коливанням карбонільної групи складноефірного зв'язку  $\text{C=O}$  полімерної матриці. У цій же області наявні максимуми поглинання в діапазоні  $1080\text{--}1180\text{ см}^{-1}$ , що відносяться до валентних коливань зв'язків  $\text{C-O-C}$  складноефірної групи PLGA. Також є максимуми при  $1163$ ,  $1054$ ,  $968\text{ см}^{-1}$ , що відповідають асиметричним та симетричним валентним коливанням  $\text{S=O}$  сульфатної групи натрію метабісульфіту. Це узгоджується з очікуваним характером фізичної суміші, в якій три компоненти зберігають власну індивідуальну структуру без взаємодії між функціональними групами. Широка смуга з максимуми поглинання  $3202$ ,  $3065$  та  $2980\text{ см}^{-1}$ , характерна для леводопи, також зберігається.

Порівняння спектрів фізичних сумішей між собою свідчить, що зі зміною співвідношення молочної та гліколевої кислот у структурі PLGA (від 75:25 до 50:50) інтенсивність та форма смуг у карбонільній області дещо змінюються, що пов'язано зі зростанням частки гліколідних фрагментів у полімерному ланцюзі.

Натомість інші ефекти спостерігаються на FTIR-спектрах фармацевтичних композицій. Найбільш показовою відмінністю є поява вираженої широкої та інтенсивної смуги поглинання в області  $3100\text{--}3400\text{ см}^{-1}$ , яка відповідає валентним коливанням  $\text{O-H}$  та  $\text{N-H}$  груп, залучених до утворення водневих зв'язків. Це свідчить про те, що в процесі формування фармацевтичної композиції гідроксильні групи та катехольного фрагмента взаємодіють із карбонільними та складноефірними групами полімерної матриці PLGA, утворюючи систему міжмолекулярних водневих зв'язків. Подібне явище є характерним для систем, у яких діюча речовина не просто механічно змішана з

носієм, а взаємодіє з ним на молекулярному рівні в процесі включення (інкапсулювання) в полімерний носій.

Важливо зазначити, що за цих умов на спектрах фармацевтичних композицій не спостерігається появи нових інтенсивних смуг поглинання, які могли б вказувати на утворення продуктів окиснення леводопи. Це підтверджує збереження структурної цілісності леводопи у складі композиції без її хімічної деструкції, водночас вказуючи її розподіленість у полімерній матриці.

В області  $1000\text{--}1300\text{ см}^{-1}$  для всіх фармацевтичних композицій спостерігається посилення складної мультиплетної структури смуг поглинання порівняно з фізичними сумішами, а також поява додаткових чітко виражених мінімумів, які не спостерігалися на спектрах фізичних сумішей. Це пояснюється суперпозицією коливань  $\text{--C--O}$  та  $\text{--C--O--C}$  зв'язків PLGA з коливаннями фенольних груп леводопи та сульфатних груп натрію метабісульфіту і може свідчити про перерозподіл електронної густини в сульфатній групі внаслідок її залучення до водневих зв'язків або іонних взаємодій з протонованими аміногрупами леводопи, що утворюються в середовищі розчинника під час приготування композиції, а також про можливу часткову взаємодію метабісульфіт-іона з гідроксильними групами катехольного кільця леводопи. Водночас збереження характерної смуги деформаційних коливань  $\text{--S=O}$  без її істотного зміщення свідчить про переважно фізичний, нековалентний характер цієї взаємодії, тобто антиоксидант залишається хімічно інтактним і функціонально активним у складі композиції, що є критично важливим для виконання ним захисної функції.

Порівняльний аналіз композицій із різним складом PLGA вказує, що ступінь зниження пропускання в області водневих зв'язків дещо відрізняється: для композиції на основі PLGA 50:50 інтенсивність цієї смуги є дещо вищою порівняно з PLGA 75:25, що може бути обумовлено більшою гідрофільністю полімеру зі збільшеною часткою гліколідних ланок, яка сприяє утворенню більшої кількості водневих зв'язків з гідрофільними групами леводопи.

Отже, результати FTIR-спектроскопії підтверджують відсутність ознак хімічної деструкції при формуванні фармацевтичної композиції, проте свідчать про виникнення міжмолекулярних водневих зв'язків між леводопою та полімером PLGA, що є визначальним фактором забезпечення фізичної стабільності системи та контрольованого характеру вивільнення діючої речовини. Водночас відсутність появи смуг, характерних для хінонових продуктів окиснення леводопи, найімовірніше, свідчить про ефективність натрію метабісульфіту як антиоксиданту в умовах формування системи контрольованого вивільнення АФІ із розробленого імпланту.

### 5.3 Результати вивчення термічних властивостей розроблених фармацевтичних композицій методом ДСК

Метод ДСК використовували для оцінки фізичного стану діючої речовини, допоміжних компонентів і полімерної матриці, а також для виявлення можливих взаємодій між ними. На рисунку 5.4 наведено ДСК-термограми індивідуальних компонентів.

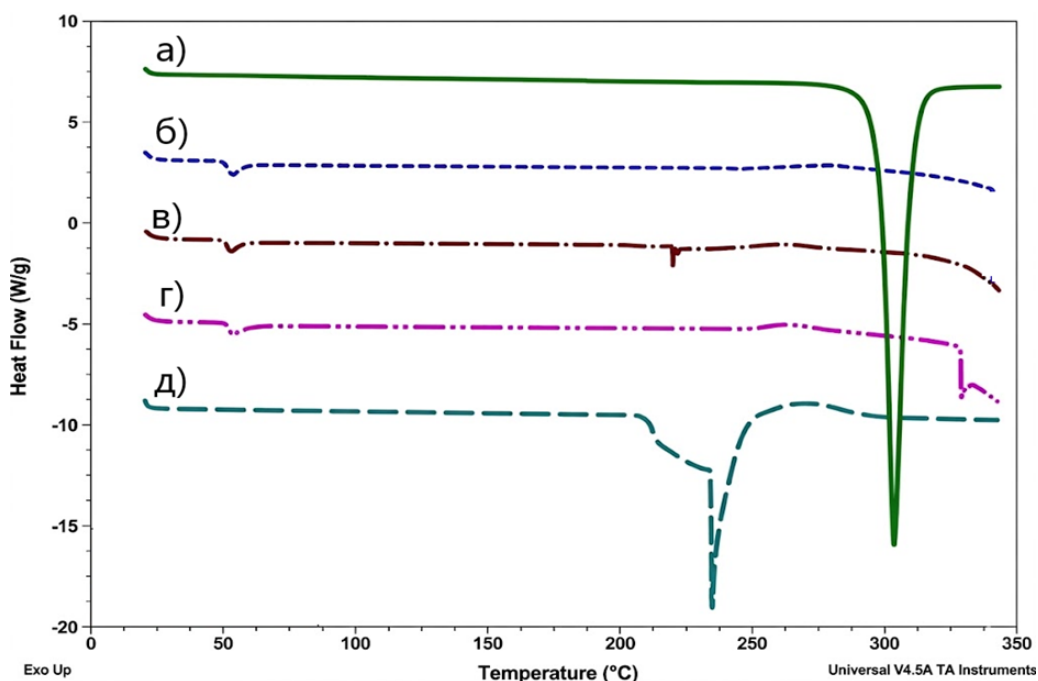


Рисунок 5.4 – ДСК термограми: а) леводопи; б) PLGA (75:25); в) PLGA (65:35); г) PLGA (50:50); д) натрію метабісульфіту

На ДСК термограмі леводопи (рис. 5а) спостерігається гострий ендотермічний пік при температурі 302°C, що відповідає одночасному процесу плавлення та термічного розкладання речовини. Це узгоджується з літературними даними, згідно з якими температура плавлення леводопи супроводжується деструкцією і за результатами неізотермічних кінетичних досліджень розкладання відбувається у температурному діапазоні 260-330°C [187, 188]. Отриманий гострий і вузький характер піка свідчить про високий ступінь кристалічності та чистоти вихідної субстанції леводопи, що відповідає загальному принципу, за яким пік плавлення-розкладання чистих кристалічних речовин є вузьким і добре вираженим, тоді як наявність домішок призводить до його розширення та зниження температури.

На ДСК-термограмах зразків PLGA з різним співвідношенням мономерів відсутні чітко виражені піки плавлення в усьому досліджуваному температурному діапазоні, що узгоджується з відомим фактом аморфної структури PLGA невисокої молекулярної маси. На кожній з трьох термограм у температурному інтервалі 45–55°C спостерігається слабо виражений ступінчастий перехід базової лінії без значного теплового ефекту, який відповідає температурі склування ( $T_g$ ) полімеру [188-190]. Це узгоджується з літературними даними, за якими  $T_g$  кополімерів PLGA зазвичай знаходиться в діапазоні приблизно 40–60°C та закономірно зменшується зі збільшенням вмісту гліколідних фрагментів у структурі полімеру внаслідок підвищення гнучкості та гідрофільності макромолекулярного ланцюга [189-190]. На термограмі натрію метабісульфіту наявний вузький ендотермічний пік з максимумом 235 °C, який відповідає температурі плавлення сполуки. Отримане значення температури плавлення узгоджується з відомим у літературі складним характером термічної поведінки метабісульфітів, для яких при нагріванні можуть послідовно реалізовуватися як фазові переходи, так і процеси часткового розкладання з виділенням діоксиду сульфуру [191].

На рисунку 5.5 представлено ДСК-термограми фізичних сумішей леводопа, PLGA і натрію метабісульфіту, а також фармацевтичних композицій у формі імпланту.

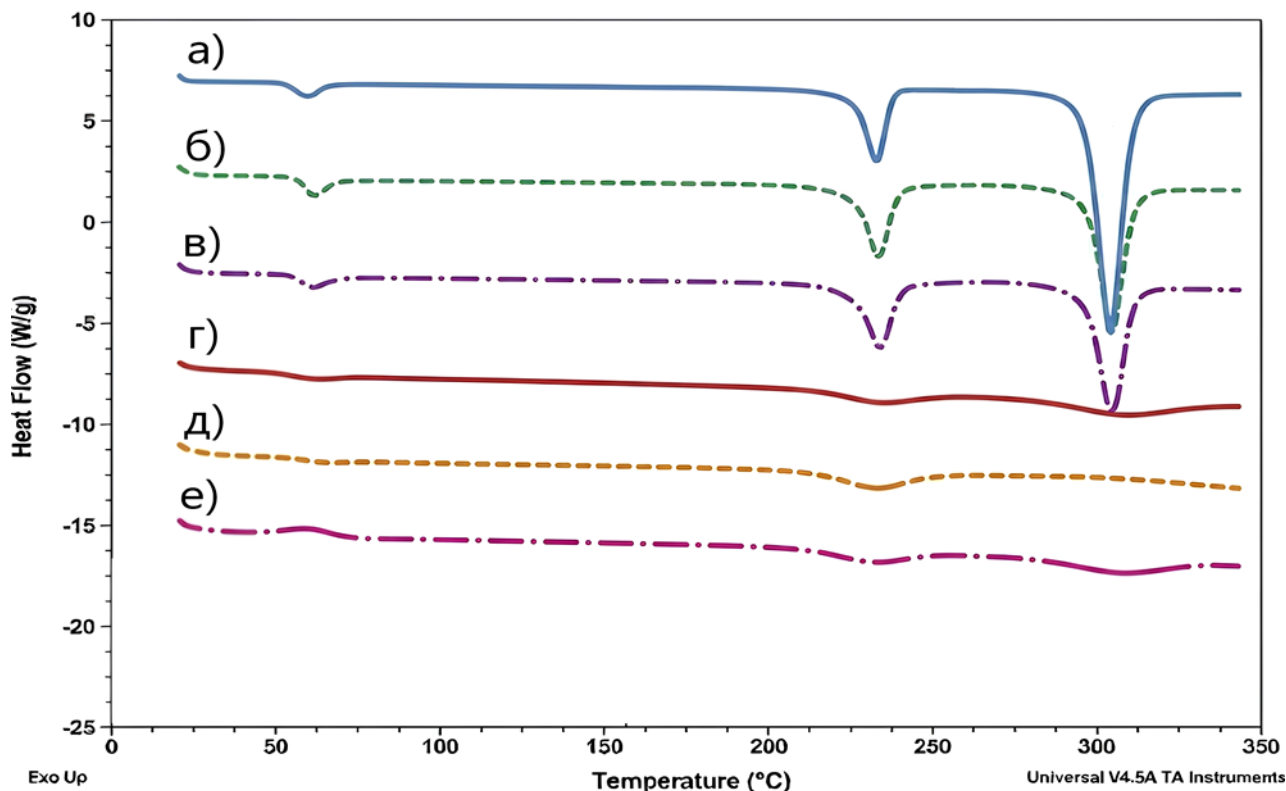


Рисунок 5.5 – ДСК термограми: а) фізичної суміші PLGA (75:25)/леводопа/натрію метабісульфіт; б) фізичної суміші PLGA (65:35)/леводопа/натрію метабісульфіт; в) фізичної суміші PLGA (50:50)/леводопа/натрію метабісульфіт; г) фармацевтичної композиції PLGA (75:25)/леводопа/натрію метабісульфіт; д) фармацевтичної композиції PLGA (65:35)/леводопа/натрію метабісульфіт; е) фармацевтичної композиції PLGA (50:50)/леводопа/натрію метабісульфіт

При аналізі ДСК термограм фізичних встановлено, що спостерігаються два виражені ендотермічні ефекти, наявність яких свідчить про те, що в сформованих сумішах леводопа та натрію метабісульфіт повністю зберігають вихідну кристалічну структуру, не вступаючи у взаємодію одна з одною чи з полімерним носієм. Додатково, на термограмах фізичних сумішей у в області 50–60 °C реєструється ендотермічний максимум низької інтенсивності, що відповідає

температурі склування PLGA. Зміна мономерних ланок кополімеру при цьому не впливає на положення та характер термічних ефектів леводопи та натрію метабісульфіту, оскільки в суміші вони майже ідентичні незалежно від молекулярної маси та співвідношення мономерів у PLGA.

На ДСК термограмах готових фармацевтичних композицій у формі імпланту *in situ* спостерігалось суттєве зниження інтенсивності ендотермічних піків, характерних для леводопи та натрію метабісульфіту, порівняно з індивідуальними компонентами та їх фізичними сумішами. Такі зміни свідчать про успішне їхнє включення в полімерну матрицю PLGA і зменшення ступеня кристалічності. Відсутність нових термічних ефектів додатково підтверджує відсутність небажаних хімічних взаємодій між компонентами системи. Отримані результати свідчать про формування однорідної полімерної композиції, що є важливою передумовою для забезпечення стабільності та контрольованого вивільнення АФІ.

#### **5.4 Результати дослідження *in vitro* кінетики вивільнення леводопи з розроблених фармацевтичних композицій**

Для оцінки процесу пролонгованого вивільнення леводопи з розроблених фармацевтичних композицій на основі PLGA виконано кінетичне дослідження в буферному середовищі з рН=7,4, результати якого представлено на рисунку 5.6.

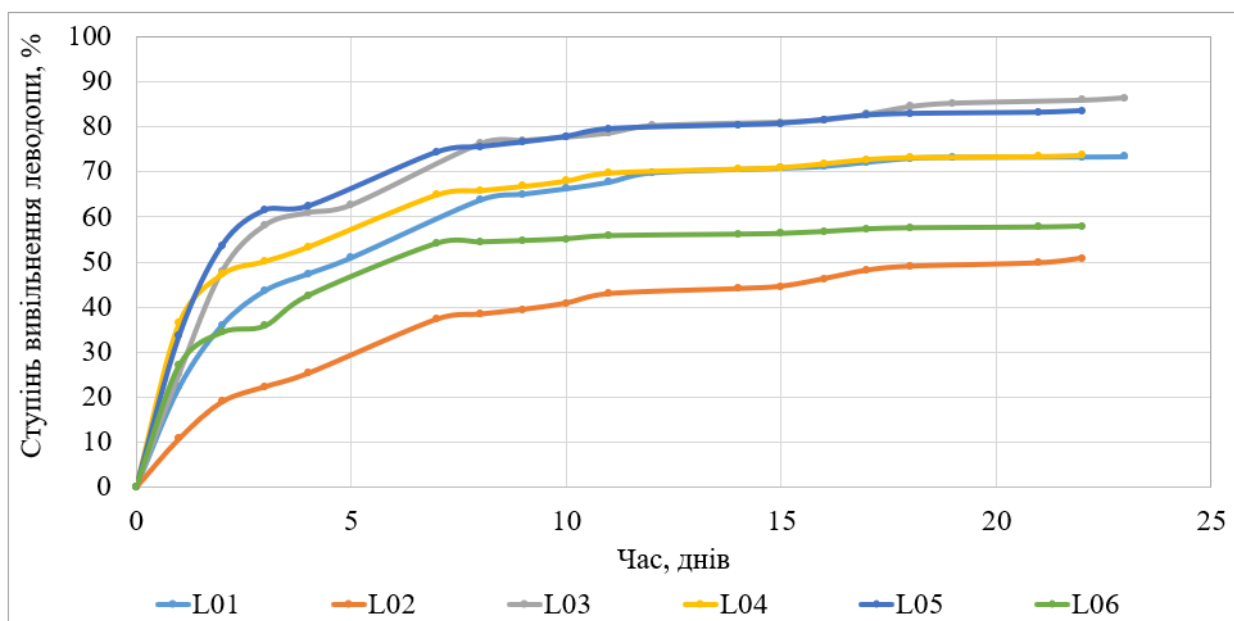


Рисунок 5.6 – Кінетичні профілі кумулятивного вивільнення леводопи у буферному середовищі рН=7,4 із різних фармацевтичних композицій у формі гелю, які при ін'єкційному введенні сформували імплант *in situ*

Як показано на рисунку 5.6, для всіх досліджуваних зразків характерний двофазний профіль кінетики вивільнення АФІ із сформованих *in situ* імплантів. Початковий етап (упродовж перших 5–7 діб) відзначається відносно високою швидкістю масопереносу («burst release»), після чого спостерігається перехід до лінійної фази пролонгованого та рівномірного вивільнення АФІ, що є типовим для полімерних матриць на основі PLGA.

Встановлено, що використання ДМСО як розчинника (зразки L01 та L03) загалом зумовлює вищий сумарний ступінь вивільнення АФІ порівняно з аналогічними зразками на основі N-метил-2-піролідону (L04–L06). Зокрема, максимальне кумулятивне вивільнення леводопи серед усіх експериментальних зразків зафіксовано для системи L03 (87% на 23-тю добу) [192].

Водночас зразок L02 характеризується найменшим відсотком вивільнення (51%), що підтверджує вплив мономерного складу сополімеру на дифузійну проникність матриці.

У серії зразків на основі N-метил-2-піролідону виявлено протилежну залежність від складу полімеру: найвищий ступінь вивільнення АФІ характерний

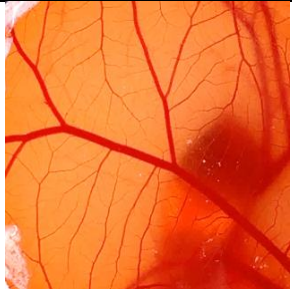
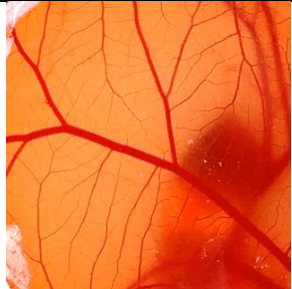
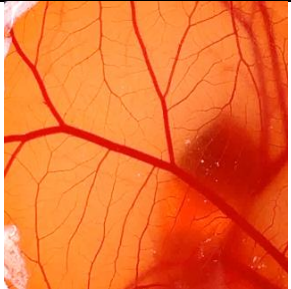





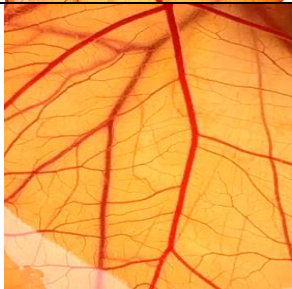
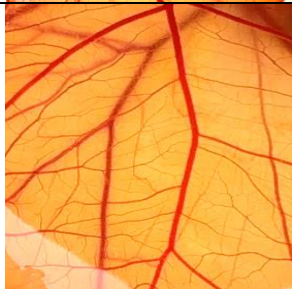
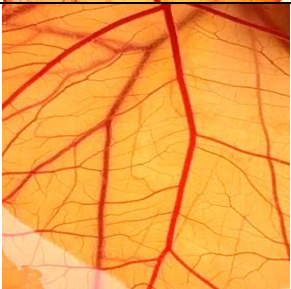
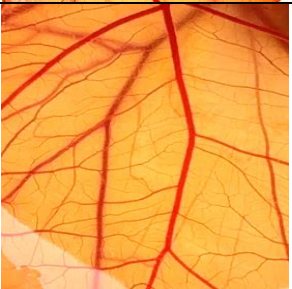




для L05 і становить близько 84% впродовж 22 днів, тоді як для L06 цей показник є мінімальним і не перевищує 58% протягом досліджуваного періоду.

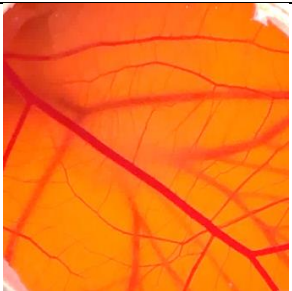
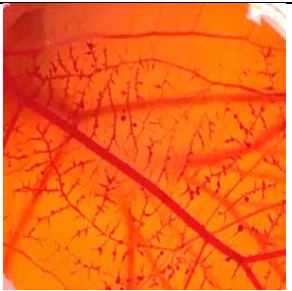
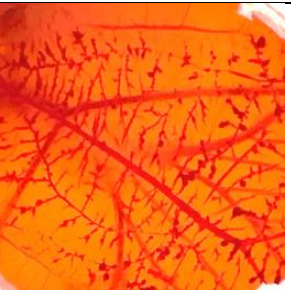
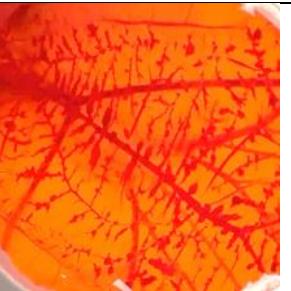



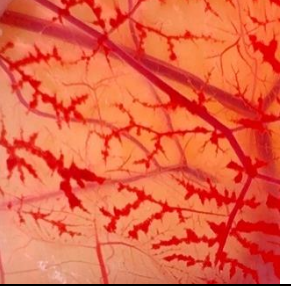


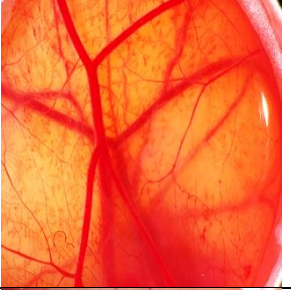
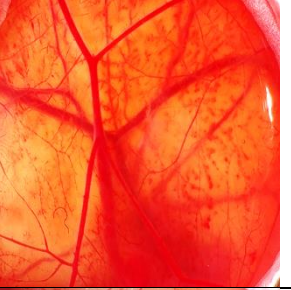
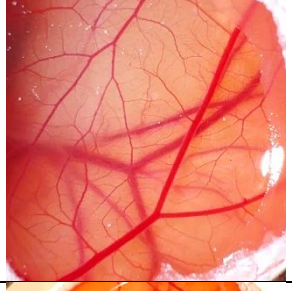
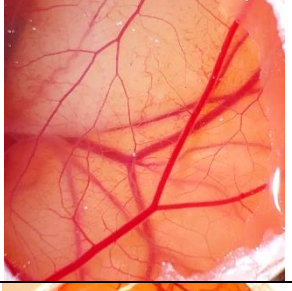
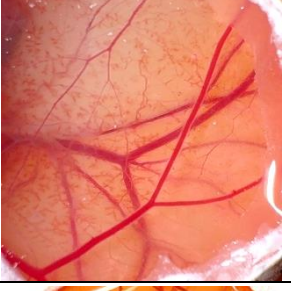
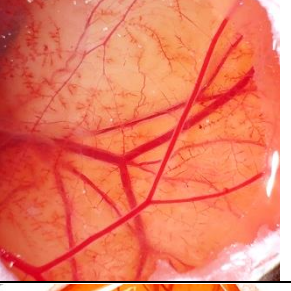


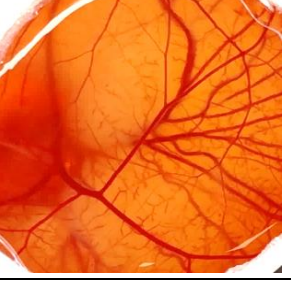
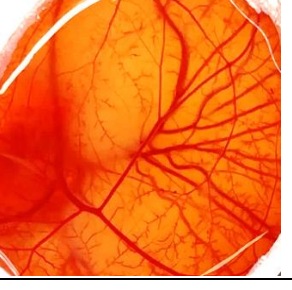
Таким чином, отримані експериментальні дані свідчать, що природа органічного розчинника та співвідношення мономерів PLGA є визначальними чинниками кінетики та повноти вивільнення леводопи із отриманих фармацевтичних композицій. Встановлено, що в умовах проведеного експериментального вивчення зразок L03 характеризується найбільш оптимальними показниками щодо забезпечення пролонгованого та максимально повного вивільнення діючої речовини, що обґрунтовує доцільність його вибору для подальших досліджень.

### **5.5 Результати дослідження подразнювальної дії розроблених фармацевтичних композицій з використанням тесту HET-CAM**

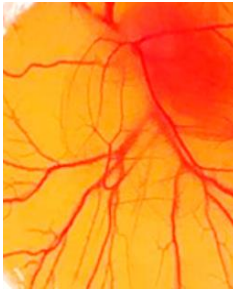
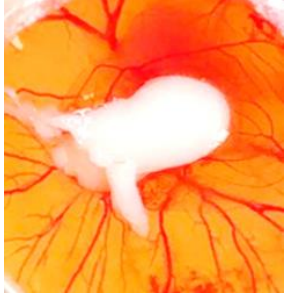
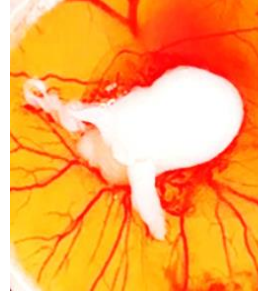
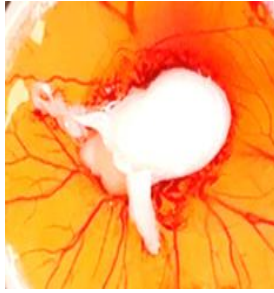
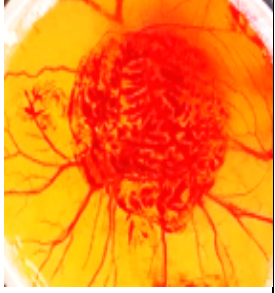
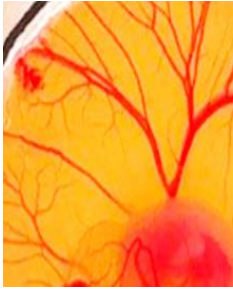
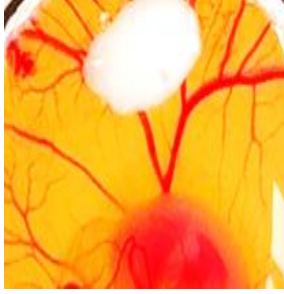
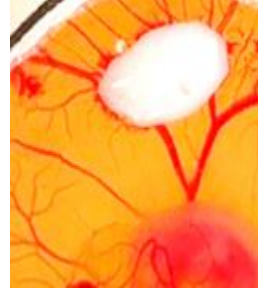
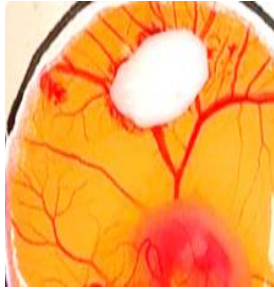
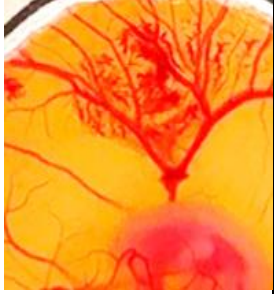
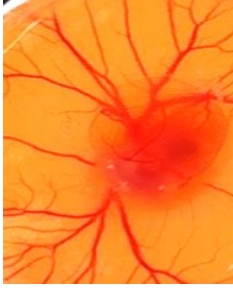
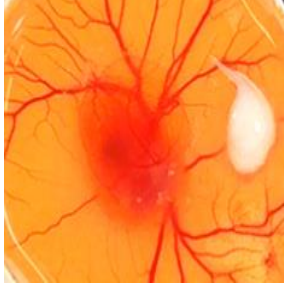
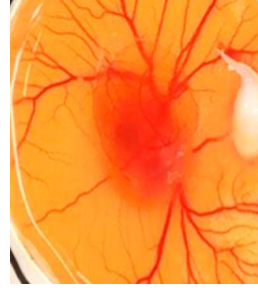
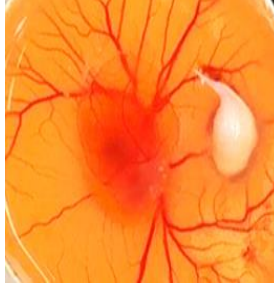
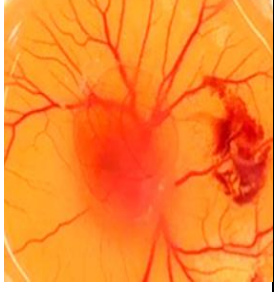
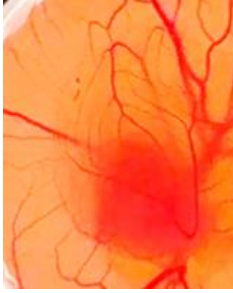
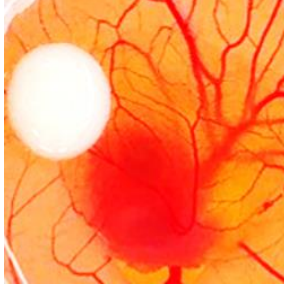
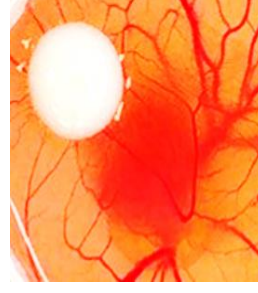
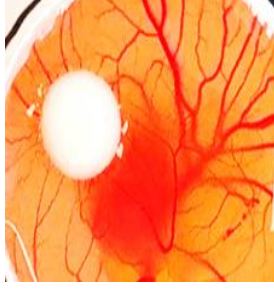
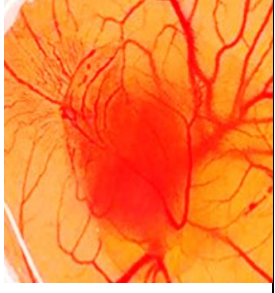
У ході дослідження з використанням методу HET-CAM було оцінено потенційну подразнювальну дію двох приготованих фармацевтичних композицій у формі гелів: 1) зразок на основі N-метилпіролідону, PLGA (75:25), леводопи та натрію метабісульфіту; 2) зразок на основі ДМСО, PLGA (65:35), леводопи та натрію метабісульфіту, оскільки саме вони характеризуються найкращими кінетичними профілями серед усіх розроблених складів. Фотофіксацію змін на хоріоалантоїсній мембрані курячих ембріонів після нанесення досліджуваних зразків гелю, а також зразків позитивного і негативного контролю наведено у таблиці 5.7.

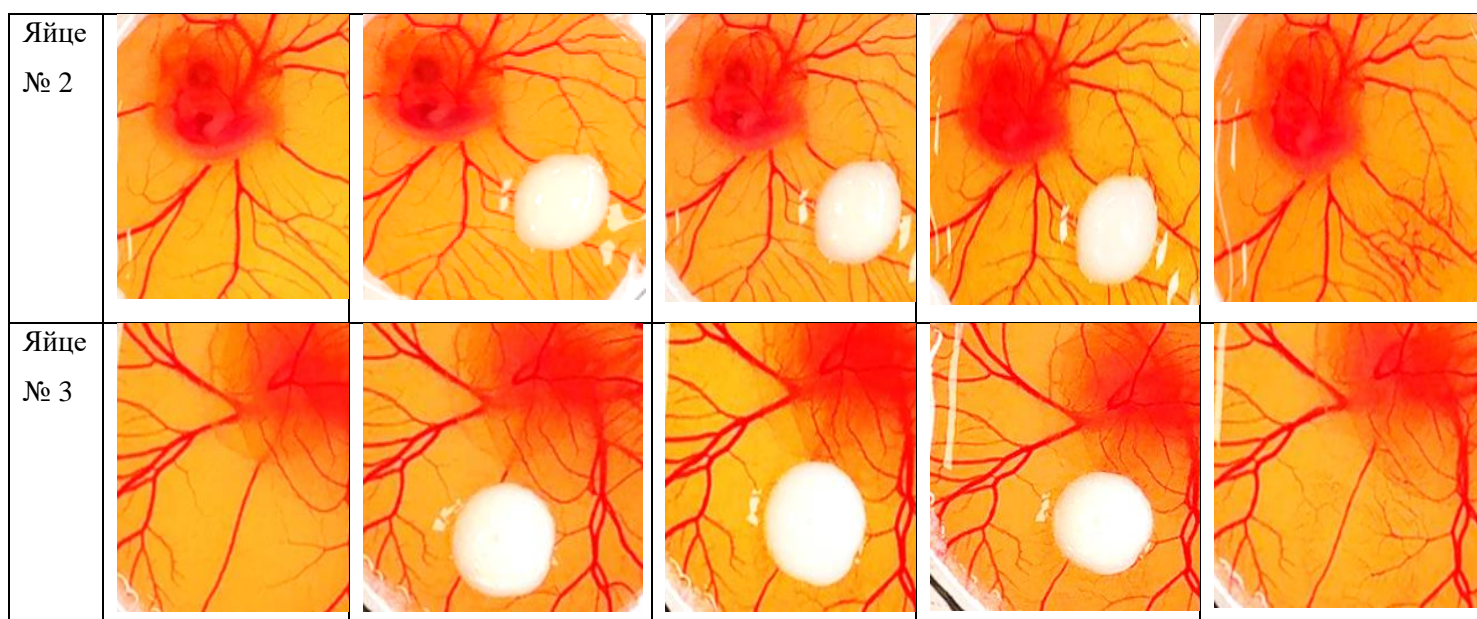
Таблиця 5.7 – Фотофіксація змін на хоріоалантоїсній мембрані курячого ембріону після нанесення відповідного зразка

№	До експозиції	Експозиція		
		30 с	120 с	300 с
Негативний контроль (0,9 %-вий розчин NaCl)				
Яйце №1				
Яйце №2				
Яйце №3				
Позитивний контроль (0,1 М розчин NaOH)				
Яйце №1				

Яйце №2				
Яйце №3				
Позитивний контроль (1 %-вий розчин лаурилсульфату натрію)				
Яйце №1				
Яйце №2				
Яйце №3				

## Продовження таблиці 5.7

№	До експозиції	Експозиція			
		30 сек	120 сек	300 сек	Після зняття імпланту
Фармацевтична композиція зі складом N-метилпіролідон, PLGA (75:25), леводопа, натрію метабісульфіт (L05)					
Яйце № 1					
Яйце № 2					
Яйце № 3					
Фармацевтична композиція зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт (L03)					
Яйце № 1					



Аналіз результатів НЕТ-САМ тесту свідчить про визначальний вплив природи розчинника на рівень подразнювальної дії розроблених фармацевтичних композицій на слизових оболонках.

При дослідженні композиції на основі N-метилпіролідону та PLGA (75:25) встановлено її виражену подразнювальну дію на хоріоалантоїсній мембрані. Уже протягом 120 с експозиції спостерігалися зміни судинного рисунка мембрани, які можна відстежити більш чітко після видалення імплантату.

Натомість композиція на основі ДМСО та PLGA (65:35) характеризується вищим рівнем локальної переносимості. Незначні ознаки подразнення зафіксовано на третьому проміжку часу (300 с).

Визначені ознаки подразнювальної дії для досліджуваних та контрольних зразків у балах представлено в таблиці 5.8, а категорії подразнювального потенціалу – в таблиці 5.9.

Таблиця 5.8 – Ознаки подразнюючої дії у балах

Яйце/Ефект	Лізис			Геморагія			Коагуляція			Загальний бал
	30 с	120 с	300 с	30 с	120 с	300 с	30 с	120 с	300 с	
Негативний контроль (0,9 %-вий розчин NaCl)										
Яйце №1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Яйце №2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Яйце №3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Позитивний контроль (0,1М розчин NaOH)										
Яйце №1	5	-	-	7	-	-	-	-	5	17
Яйце №2	5	-	-	7	-	-	-	-	-	12
Яйце №3	5	-	-	7	-	-	-	-	5	17
Позитивний контроль (1%-вий розчин лаурилсульфату натрію)										
Яйце №1	5	-	-	-	5	-	-	-	-	10
Яйце №2	5	-	-	7	-	-	-	-	-	12
Яйце №3	5	-	-	-	5	-	-	-	-	10
Фармацевтична композиція зі складом N-метилпіролідон, PLGA (75:25), леводопа, натрію метабісульфіт (L05) у формі гелю, що формує імплант <i>in situ</i>										
Яйце №1	5	-	-	7	-	-	-	-	-	12
Яйце №2	-	3	-	-	5	-	-	-	-	8
Яйце №3	-	3	-	-	5	-	-	-	-	8
Фармацевтична композиція зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт (L03) у формі гелю, що формує імплант <i>in situ</i>										
Яйце №1	-	-	1	-	-	3	-	-	-	4
Яйце №2	-	-	1	-	5	-	-	-	-	6
Яйце №3	-	-	1	-	-	3	-	-	-	4

Таблиця 5.9 – Категорії ризику за подразнювальним потенціалом

Зразки	Середній бал	Категорія ризику подразнювальної дії
Негативний контроль (0,9 %-вий розчин NaCl)	0	Відсутня подразнювальна дія
Позитивний контроль (0,1 М розчин NaOH)	15,3	Сильна подразнювальна дія
Позитивний контроль (1%-вий розчин лаурилсульфату натрію)	10,7	Сильна подразнювальна дія
Фармацевтична композиція зі складом N-метилпіролідон, PLGA (75:25), леводопа, натрію метабісульфіт (L05) у формі гелю, що формує імплант <i>in situ</i>	9,3	Сильна подразнювальна дія
Фармацевтична композиція зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт (L03) у формі гелю, що формує імплант <i>in situ</i>	4,7	Слабка подразнювальна дія

Результати тестування контрольних зразків повністю відповідають методологічним вимогам експерименту. Отримані показники для негативного контролю та обох позитивних контролів свідчать про валідність і високу чутливість використаної тест-системи.

За результатами порівняльного аналізу досліджуваних ін'єкційних гелів встановлено залежність категорії подразнювальної дії від використовуваного розчинника у складі. Композиція L05 характеризується високою подразнювальною дією, однак заміна у складі композиції N-метилпіролідону на диметилсульфоксид знижує подразнювальний ефект, про що свідчать результати дослідження композиції L03. Це обґрунтовує перевагу та вищу безпечність використання ДМСО як розчинника у складі фармацевтичних композицій, тому цей зразок було вивчено у подальших дослідженнях. Подібні висновки отримано групою Complutense University of Madrid (Іспанія) під час оцінки HET-CAM

методом PLGA-імплантів *in situ* з пролонгованим вивільненням каннабідіолу [192].

## 5.6 Результати дослідження морфологічних властивостей фармацевтичної композиції з використанням методу SEM

Дослідження морфології *in situ* сформованого імпланту методом скануючої електронної мікроскопії проводили у трьох часових точках: на 1-й, 10-й та 20-й день після ін'єкції композиції зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт у буферне середовище з метою встановлення характеру структурних змін поверхні імпланту в динаміці та з'ясування їхнього зв'язку з механізмом вивільнення леводопи. На рисунку 5.7 представлено результати досліджень морфології поверхні *in situ* імпланту L03 з використанням методу скануючої електронної мікроскопії.

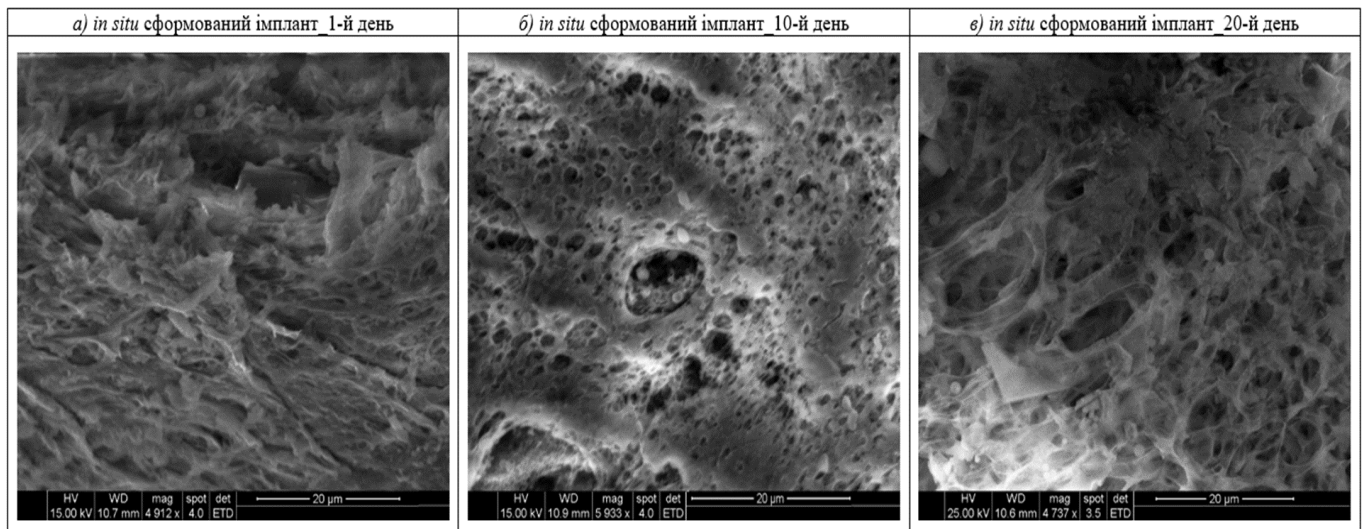


Рисунок 5.7 – SEM зображення фармацевтичної композиції зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт (L03) у формі імпланту *in situ*

На 1-й день після введення композиції спостерігається формування щільної, структурно однорідної полімерної матриці з вираженою пластинчасто-шаруватою морфологією поверхні. Характерними ознаками цієї стадії є нерегулярний складчастий рельєф, гострі краї полімерних фрагментів та

практична відсутність пористих каналів. Така морфологія є прямим наслідком механізму фазової інверсії, що реалізується при контакті гелевої ін'єкційної композиції з середовищем: ДМСО як гідрофільний органічний розчинник швидко дифундує у водну фазу, тоді як PLGA, втрачаючи розчинник, преципітує і утворює суцільний просторовий каркас навколо диспергованих частинок леводопи та натрію метабісульфіту. Висока швидкість десольватації на межі розділу фаз зумовлює утворення компактної, механічно стійкої матриці з мінімальною початковою пористістю, що забезпечує включення АФІ та визначає уповільнений характер його вивільнення на початковому етапі. Відсутність розвинених дифузійних каналів підтверджує, що на 1-й день вивільнення леводопи з композиції відбувається переважно з поверхневих шарів матриці. Однак, надалі у міру інкубації у буферному середовищі морфологія імпланту зазнає значних змін.

На 10-й день спостерігаємо зміну поверхневої структури: щільна матриця поступово замінюється розвиненою пористою мережею з численними сферичними та овальними порами різного діаметру, рівномірно розподіленими по всій поверхні імпланту. Поява та розширення пористості на цьому етапі є наслідком двох взаємопов'язаних процесів. З одного боку, відбувається гідролітичне розщеплення ефірних зв'язків основного ланцюга PLGA у присутності рідини, що супроводжується поступовим зниженням молекулярної маси полімеру та накопиченням низькомолекулярних продуктів деградації – молочної та гліколевої кислот. З іншого боку, активна дифузія леводопи з матриці залишає після себе характерні канали вивільнення, які у сукупності формують розгалужену пористу структуру. Стінки новоутворених пор мають відносно гладкий профіль порівняно з нерегулярною поверхнею 1-го дня, що свідчить про локальну пластифікацію і часткову релаксацію полімерного каркасу під впливом залишкового ДМСО та кислотних продуктів гідролізу PLGA. Сформована на цьому етапі розгалужена пориста структура суттєво збільшує площу контакту матриці з середовищем, забезпечує розвинені дифузійні шляхи для транспорту леводопи і таким чином обумовлює активну фазу вивільнення

АФІ, що відповідає очікуваному дифузійно-керованому механізму для матричних депо-систем на основі використовуваного біодеградаючого полімеру.

На 20-й день у поверхні імпланту можна спостерігати великі видовженими пори, між стінками яких збереглися лише поодинокі полімерні містки. Виразно простежуються ознаки масової ерозії: руйнування міжпорових перегородок, фрагментація полімерного каркасу та утворення відкритих порожнин із нерівними ерозованими краями. Прогресуюча гідролітична деградація PLGA призводить до критичного зниження молекулярної маси полімеру, втрати механічної міцності матриці та поступової дезінтеграції її просторової організації. Вивільнення залишків АФІ відбувається безпосередньо внаслідок фізичного розпаду та розчинення полімерної матриці.

Таким чином, результати скануючої електронної мікроскопії наочно відображають послідовну і закономірну зміну морфології *in situ* імпланту протягом усього досліджуваного періоду. Встановлена динаміка структурних змін – від компактної щільної матриці на 1-й день через розвинену пористу мережу на 10-й день до фрагментованої структури з великими порами на 20-й день – є морфологічним підтвердженням двофазного механізму вивільнення АФІ: дифузійного на ранніх стадіях та ерозійного на пізніх.

Виявлена закономірність узгоджується з відомими уявленнями про поведінку біодеградуючих систем на основі PLGA і підтверджує придатність досліджуваної композиції для формування ін'єкційної депо-системи з контрольованим пролонгованим вивільненням АФІ, що може бути перспективним підходом до фармакотерапії хвороби Паркінсона.

### **5.7 Результати досліджень стабільності розробленої фармацевтичної композиції із леводопою на основі PLGA у формі гелю**

Розроблену фармацевтичну композицію у формі гелю зі складом леводопа, PLGA (65:35), натрію метабісульфіт та ДМСО досліджували в умовах зберігання за трьох температурних режимів ( $4,0 \pm 0,5$  °C,  $25,0 \pm 0,5$  °C та  $40,0 \pm 0,5$  °C)

впродовж 3 місяців. Оцінювали зміни зовнішнього вигляду, наявність ознак фазового розшарування або осадження, а також здатність формувати імплант. Результати дослідження представлено в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10 – Результати дослідження стабільності фармацевтичної композиції у формі гелю на основі леводопа, PLGA (65:35), натрію метабісульфіт та ДМСО при зберіганні впродовж 3 місяців за різної температури

Температура	Час	Зміна кольору	Здатність до формування <i>in situ</i> імпланту
40,0 ± 0,5 °С	0 міс.	Гель білого кольору	+
	2 тижні	Без змін	+
	1 міс.	Незначне потемніння кольору	+
	3 міс.	Прогресуюче потемніння кольору	+
25,0 ± 0,5 °С	0 міс.	Гель білого кольору	+
	2 тижні	Без змін	+
	1 міс.	Без змін	+
	3 міс.	Без змін	+
4,0 ± 0,5 °С	0 міс.	Гель білого кольору	+
	2 тижні	Без змін	+
	1 міс.	Без змін	+
	3 міс.	Без змін	+

У процесі вивчення стабільності розробленої композиції встановлено, що при підвищеній температурі (40,0 ± 0,5 °С) спостерігається прогресуюче

потемніння кольору гелю, що, ймовірно, зумовлено процесами окиснення та деградації леводопи. З огляду на це, тривале сумісне використання компонентів у єдиній гелевій матриці за кімнатних чи підвищених температур призводить до зниження хімічної стабільності розробленої композиції. Для нівелювання цих негативних чинників, масштабування виробництва композиції L03 до промислових обсягів доцільно здійснювати за принципом роздільного фасування компонентів у систему «шприц-шприц» із подальшим дотриманням температурного режиму зберігання в умовах охолодження ( $4,0 \pm 0,5$  °C). Даний підхід є науково обґрунтованим і повністю відповідає світовій практиці зберігання комерційних препаратів на основі PLGA у формі гелів, що формують імпланти *in situ*. Роздільне зберігання сухої та рідкої фаз у шприцах перешкоджає передчасному контакту леводопи з вологою та запуску деградаційних процесів під час логістики, а низька температура додатково сповільнює хімічні взаємодії та запобігає спонтанному гідролізу полімерного носія. З'єднання шприців безпосередньо перед ін'єкцією забезпечує утворення гомогенного гелю, який після введення пацієнту гарантує стабільний фазовий перехід, належне формування *in situ* імпланту та контрольоване пролонговане вивільнення АФІ.

### **5.8 Розробка лабораторної технології отримання фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ***

Розроблено лабораторно-технологічний процес виготовлення фармацевтичної композиції пролонгованої дії на основі леводопи, ДМСО, полімерного носія PLGA (65:35) та натрію метабісульфіту у формі гелю, який під час ін'єкційного введення формує імплант *in situ*.

Щоб візуалізувати технологічний процес, розроблена технологічна схема, яка представлена на рисунку 5.8.

На розробленій схемі відображено послідовність стадій процесу з позначенням критичних стадій; вихідну сировину, проміжні продукти та матеріали, задіяні у процесі; параметри, які необхідно контролювати на кожній стадії.

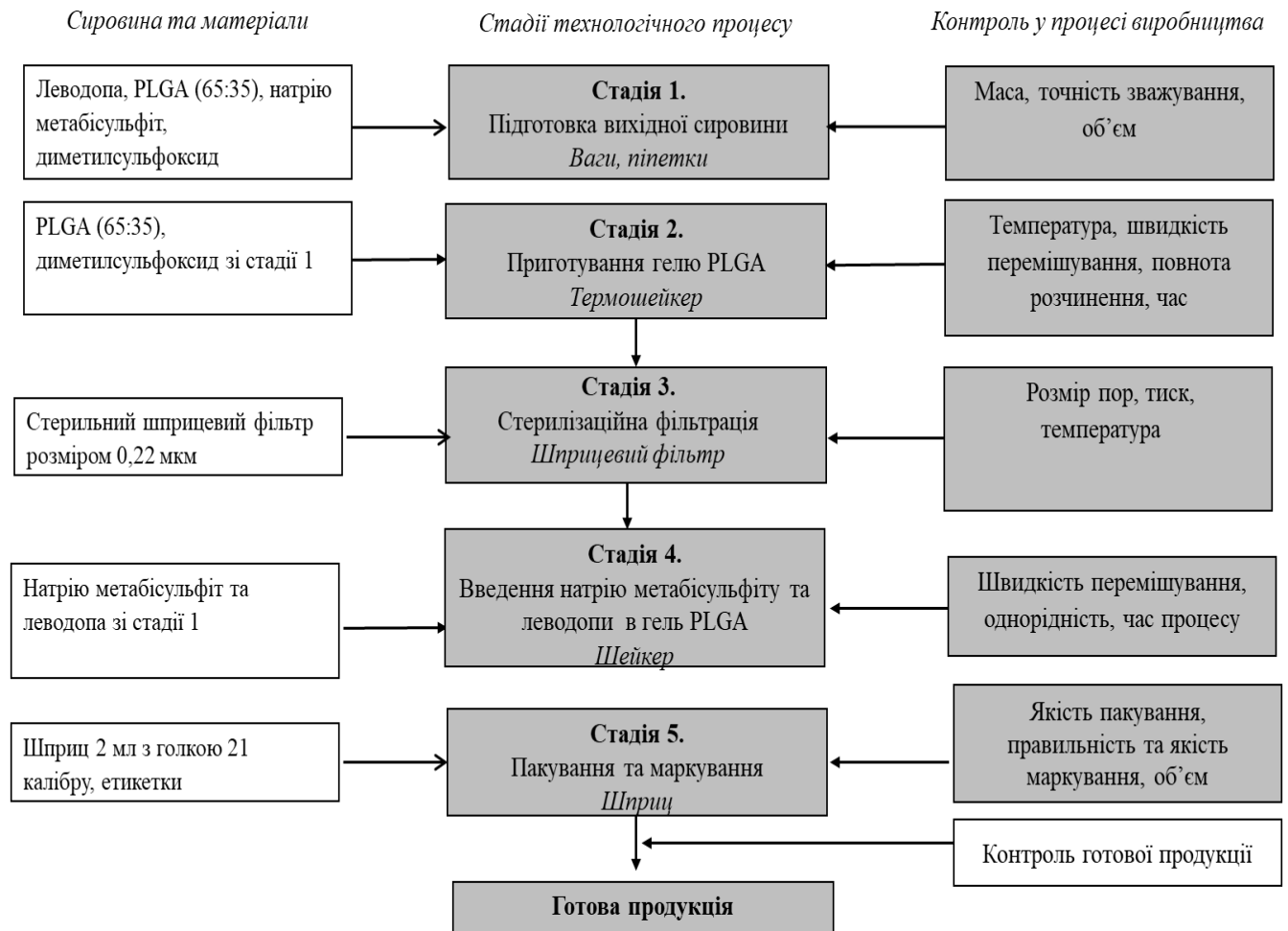


Рисунок 5.8 – Технологічна схема лабораторного процесу виготовлення фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*

На розробленій технологічній схемі представлено процес виробництва ін'єкційної композиції імпланту леводопи, що включає п'ять послідовних стадій.

Стадія 1 передбачає підготовку вихідної сировини, а саме леводопи, PLGA (65:35), натрію метабісульфіту та диметилсульфоксиду. На цьому етапі здійснюється точне зважування компонентів з контролем маси та об'єму, що є критичним для забезпечення відтворюваності складу готової композиції.

Стадія 2 включає приготування гелю PLGA шляхом розчинення кополімеру у диметилсульфоксиді з використанням термошейкера. Контрольованими параметрами є температура, швидкість перемішування, повнота розчинення та час процесу. На даній стадії важливо контролювати отримання однорідного полімерного гелю належної консистенції.

Стадія 3 передбачає стерилізаційну фільтрацію отриманого гелю через шприцевий фільтр з розміром пор 0,22 мкм. На цьому етапі контролюються розмір пор фільтра, тиск та температура процесу, що гарантує стерильність напівпродукту.

Стадія 4 включає введення натрію метабісульфіту та леводопи в попередньо приготований стерильний гель PLGA за допомогою шейкера. Контроль швидкості перемішування, однорідності та часу процесу на цьому етапі є визначальним для забезпечення рівномірного розподілу діючої речовини та антиоксиданту в полімерній матриці.

Стадія 5 є завершальною та передбачає пакування готової композиції у шприци з голкою 21 калібру та нанесення маркування. Контроль якості пакування, правильності та якості маркування, а також об'єму наповнення є обов'язковим на цьому етапі перед випуском готової продукції.

Таким чином, розроблений технологічний процес є послідовним і чітко структурованим: кожна стадія логічно впливає з попередньої, а контроль якості на всіх етапах виробництва забезпечує відтворюваність складу, стерильність та відповідність готового продукту встановленим вимогам.

### **Висновки до розділу 5**

Розроблено шість фармацевтичних композицій (L01–L06) на основі ДМСО або N-метилпіролідону як органічного розчинника, PLGA з різними мономерними співвідношеннями (50:50, 65:35, 75:25), леводопи та натрію метабісульфіту у постійному масовому співвідношенні 59,8:20:20:0,2. Необхідність включення натрію метабісульфіту до складу ін'єкційних систем

обґрунтовується його роллю антиоксиданту, що запобігає окисному розкладанню леводопи.

Доведено, що варіювання мономерного складу полімеру PLGA у комбінації з вибором типу органічного розчинника дозволяє досягти пролонгованого вивільнення леводопи впродовж 22–23 діб у модельному буферному розчині рН=7,4 залежно від компонентного складу розробленої гелевої композиції. Серед досліджуваних зразків композиція, що складається з ДМСО, PLGA (65:35), леводопи та натрію метабісульфіту у масовому співвідношенні 59,8:20:20:0,2, демонструє найсприятливіший кінетичний профіль із кумулятивним вивільненням леводопи на 87% протягом 23 діб.

Встановлено, що природа органічного розчинника (ДМСО або N-метилпіролідон) та мономерний склад PLGA визначають технологічну придатність гелевих композицій. Зразок на основі ДМСО, PLGA (50:50), леводопи та натрію метабісульфіту характеризується найкращими показниками серед розроблених композицій: час приготування становить 3,0 год, час введення через голку шприца 21G у буферне середовище –  $32,3 \pm 0,8$  с.

Підтверджено успішне включення леводопи до полімерної матриці PLGA у складі *in situ* імпланту, а також встановлено міжмолекулярні взаємодії унаслідок утворення водневих зв'язків між АФІ та компонентами системи, про що свідчать результати, отримані з використанням методів FTIR та ДСК.

На основі проведеного HET-CAM тестування вперше встановлено, що гелева фармацевтична композиція, яка містить леводопу, натрію метабісульфіт, PLGA (75:25) і N-метилпіролідон та формує *in situ* імплант при ін'єкційному введенні, виявляє сильний подразнювальний ефект, тоді як система із PLGA (65:35) та ДМСО характеризується слабкою подразнювальною дією. Це обґрунтовує перевагу та вищу безпечність застосування ДМСО як органічного розчинника у складі розроблених композицій.

Встановлено, що PLGA-імплант, сформований *in situ* у буферному середовищі протягом 20 діб зазнає послідовних морфологічних змін – від щільної компактної матричної структури до матриці із розвиненою пористою

структурою. Ці морфологічні трансформації відображають динаміку гідролітичного розпаду полімеру та відповідають переходу механізму вивільнення АФІ від дифузійного до деградаційно-контрольованого.

Доведено, що розроблена гелева фармацевтична композиція складу ДМСО, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт у масовому відношенні 59,8%:20%:20%:0,2% характеризується стабільністю при зберіганні в контрольованих температурних режимах  $4,0 \pm 0,5$  °C та  $25,0 \pm 0,5$  °C впродовж 3 місяців.

Здійснена розробка лабораторної технології фармацевтичної композиції на основі полімерної матриці PLGA, леводопи, натрію метабісульфіту та ДМСО у формі гелю, який при парентеральному введенні утворює *in situ* імплант і забезпечує кероване та пролонговане вивільнення АФІ. Розроблено технологічну схему отримання фармацевтичної композиції, на якій відображено послідовність стадій процесу з позначенням критичних стадій; вихідну сировину, проміжні продукти та матеріали, задіяні у процесі; параметри, які необхідно контролювати на кожній стадії.

Результати цього розділу відображено у публікації автора [192].

## 6 ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОМИСЛОВОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ПОЛІ(ЛАКТИД-КО-ГЛІКОЛІДУ) З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ЛЕВОДОПИ

### 6.1 Розробка профілю якості фармацевтичної композиції на основі полі(лактид-ко-гліколіду) з пролонгованим вивільненням леводопи та вибір системи первинного пакування

Успішне завершення комплексу лабораторних досліджень із розробки складу та вивчення різних властивостей фармацевтичних композицій на основі PLGA із пролонгованим вивільненням леводопи дозволило сформувавши концептуальну модель інноваційного протипаркінсонічного засобу. Перехід від лабораторного до напіввиробничого, а тоді промислового проектування та подальшого масштабування вимагає підготовки процесу відповідно до вимог концепції «Якість шляхом проектування» (Quality by Design ((QbD)), регламентованої настановою ІСН Q8 [193].

Розроблено специфікацію на фармацевтичну композицію на основі полі(лактид-ко-гліколіду) з пролонгованим вивільненням леводопи під умовною назвою «Леволонг», яку представлено в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1 – Загальна характеристика фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA з пролонгованою дією

Характеристика	Опис
Назва	Леволонг, гель для ін'єкційного підшкірного введення 50 мг №1
Код АТХ	N04B A
Фармакотерапевтична група	Протипаркінсонічні засоби.
Форма випуску	Гель для підшкірного введення (у системі «шприц-шприц»).

Комплектація набору	1 картридж-блістер, що містить: шприц А (наповнений розчином PLGA в ДМСО); шприц В (наповнений сумішшю леводопи та натрію метабісульфіту); з'єднувач Luer Lock; стерильну підшкірну голку 21 G з інтегрованим захисним пристроєм безпеки; пакет з осушувачем; інструкцію для медичного застосування.
Діюча речовина	Леводопа 50 мг
Допоміжні речовини	Полілактид-ко-гліколід у співвідношенні мономерів 65:35, натрію метабісульфіт, диметилсульфоксид.
Основні фізико-хімічні властивості	Білий або злегка жовтуватий гель після змішування між собою обох шприців; після ін'єкції формує твердий або напівтвердий імплант у місці введення
Шлях введення	Ін'єкційний (підшкірно)

Аналізуючи характеристики готового продукту, було встановлено технологічні обмеження, зумовлені термодинамічною нестабільністю макромолекул сополімеру PLGA та чутливістю леводопи до температурної й окиснювальної деструкції. У зв'язку з цим готова композиція не може бути піддана фінішній термічній стерилізації, оскільки такий вплив може спричинити зміну молекулярно-масових характеристик полімеру, порушення реологічних властивостей гелю та деградацію діючої речовини. За цих умов єдиним прийнятним підходом до виробництва фармацевтичної композиції є реалізація повністю асептичного технологічного процесу відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP).

Важливим етапом розробки ін'єкційних лікарських форм пролонгованої дії є концептуальний вибір та інженерне обґрунтування системи первинного пакування. Вона повинна не лише гарантувати абсолютну герметичність, мікробіологічну чистоту та стабільність препарату протягом усього терміну

придатності, а й забезпечувати зручність використання у клінічній практиці безпосередньо перед введенням пацієнту. Для фармацевтичної композиції «Леволонг» як оптимальну модель первинного пакування було обрано та адаптовано двокомпонентну систему типу «шприц-шприц» (syringe-to-syringe delivery system).

З точки зору стабільності фармацевтичної композиції, система «шприц-шприц» забезпечує кілька критичних переваг, реалізуючи принцип роздільного зберігання компонентів до моменту отримання готової до введення фармацевтичної композиції у формі гелю. Стерильний розчин сополімеру PLGA в апротонному біосумісному розчиннику ДМСО міститься у шприці А, тоді як стерильна суміш АФІ леводопи та антиоксиданту натрію метабісульфіту локалізована у шприці В. Таке просторове розділення повністю нівелює ризики передчасного гідролізу ефірних зв'язків полімерної матриці, запобігає седиментації й агрегації часток під час зберігання, а також виключає можливість небажаних міжмолекулярних взаємодій між АФІ та допоміжними речовинами.

Безпосередньо перед ін'єкцією шприци з'єднуються між собою за допомогою адаптера Luer Lock, і шляхом кількох послідовних поршневих рухів («туди-сюди») відбувається швидка гомогенізація системи з утворенням в'язкої рівномірно розподіленої леводопи в полімерному матриці [194]. Конструктивне рішення на основі з'єднувача Luer Lock забезпечує герметичне поєднання обох шприців, мінімізуючи контакт вмісту з навколишнім середовищем і унеможливаючи контамінацію у момент змішування. Інтегрований захисний пристрій безпеки на голці 21 G додатково знижує ризик уколу персоналу після виконання ін'єкції, що відповідає вимогам Керівництва ВООЗ щодо використання безпечних шприців для внутрішньом'язових, внутрішньошкірних та підшкірних ін'єкцій у закладах охорони здоров'я [195].

Роздільне зберігання компонентів дозволяє підтримувати для кожного шприца індивідуальні умови, що відповідають фізико-хімічним характеристикам конкретного наповнення. Зокрема, як для шприца В – це захист від дії світла та окисників. Наявність у комплекті пакету з осушувачем гарантує підтримання

низького рівня відносної вологості в пакуванні протягом усього терміну зберігання, що є особливо важливим з огляду на гідролітичну нестабільність ефірних зв'язків сополімеру PLGA. Використання картриджно-блістерного пакування з бар'єрними матеріалами, а саме багатошаровими плівками типу Alu/Alu або OPA/Alu/PVC ((орієнтований поліамід / алюмінієва фольга / полівінілхлорид)), забезпечує ефективний захист від дії світла, вологи та кисню [196].

Таким чином, вибір системи первинного пакування типу «шприц-шприц» є науково обґрунтованим рішенням, що комплексно вирішує завдання забезпечення фізико-хімічної та консерваційної стабільності, стерильності й зручності застосування фармацевтичної композиції «Леволонг».

## **6.2 Розробка технологічної схеми промислового виготовлення фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA та визначення критичних технологічних параметрів процесу**

З метою раціоналізації виробничого процесу, забезпечення його відтворюваності та створення оптимальних режимів роботи на фармацевтичному підприємстві розробляється технологічна схема виробництва. Вона є невід'ємним інструментом управління якістю в рамках концепції QbD, оскільки дозволяє наочно відобразити постадійне виробництво фармацевтичної композиції чи лікарського засобу, визначити критичні стадії процесу (Critical Process Steps, CPS) та критичні параметри процесу (Critical Process Parameters, CPP), а також встановити параметри контролю якості на кожному етапі виробничого циклу.

З урахуванням зазначеного для візуалізації технологічного процесу виробництва фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA у формі гелю для підшкірного введення, який після ін'єкції формує імплант *in situ*, розроблено технологічну схему (рис. 6.1).

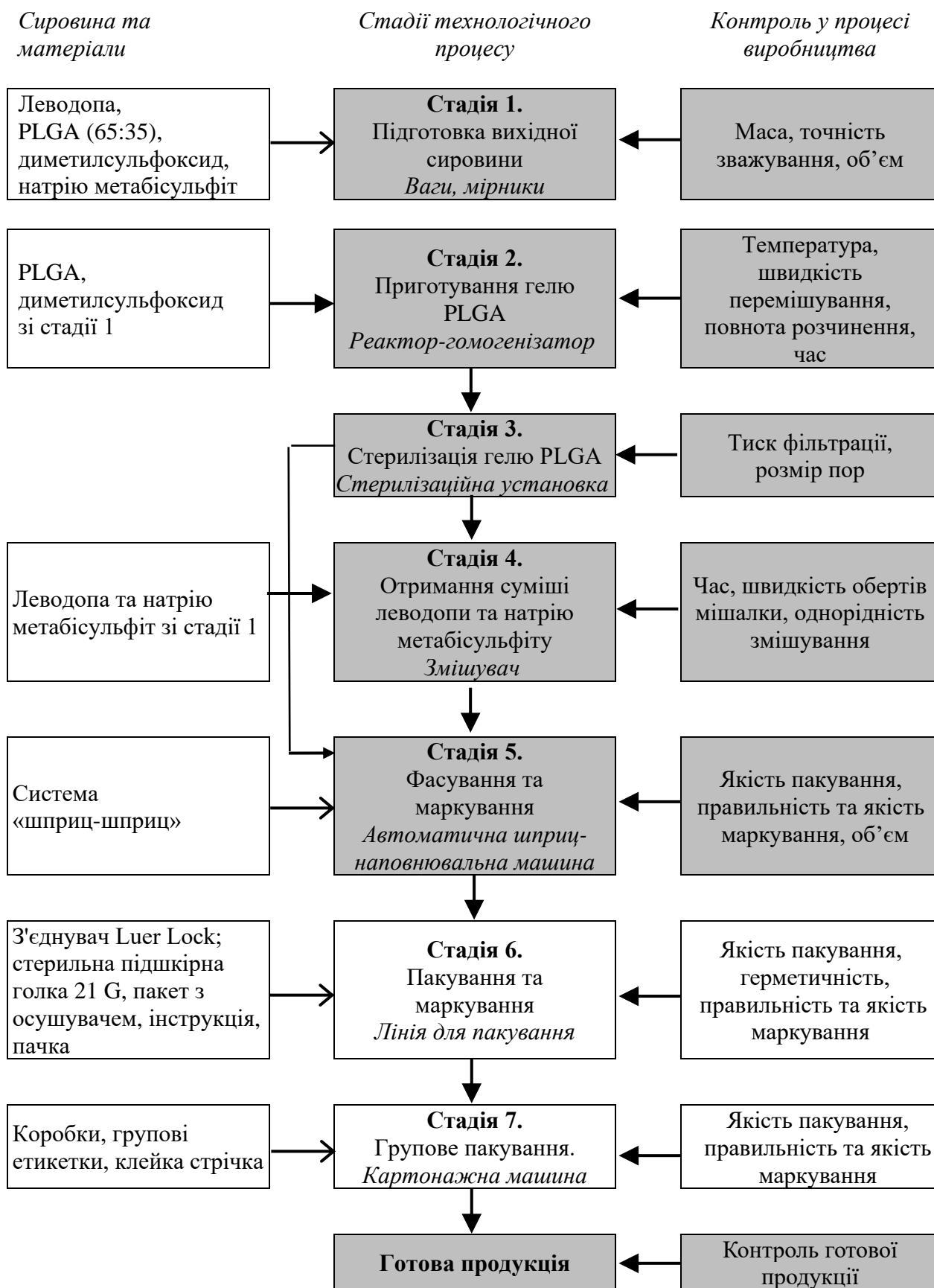


Рисунок 6.1 – Технологічна схема виготовлення фармацевтичної композиції із леводопою на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*

Технологічний процес складається з 7 стадій та охоплює повний цикл виробництва – від підготовки сировини до групового пакування готової продукції. Контроль якості здійснюється на кожній стадії виробництва.

### **Стадія 1. Підготовка вихідної сировини**

На першій стадії здійснюють точне відважування та відмірювання всіх компонентів: леводопи, полімеру PLGA (65:35), диметилсульфоксиду та натрію метабісульфіту. Роботу виконують на вагах і у мірниках. Контроль якості на цій стадії включає перевірку маси, точності зважування та об'єму відміряних речовин.

### **Стадія 2. Приготування гелю PLGA**

На другій стадії з відваженого PLGA та диметилсульфоксиду зі стадії 1 готують гомогенний гель. Процес проводять у реакторі-гомогенізаторі за контрольованих умов. Критичними параметрами є температура, швидкість перемішування, повнота розчинення полімеру та тривалість процесу.

### **Стадія 3. Стерилізація гелю PLGA**

Отриманий гель підлягає стерилізаційній фільтрації з метою забезпечення мікробіологічної чистоти фармацевтичної композиції. Контрольованими параметрами на цій стадії є тиск фільтрації та розмір пор фільтрувальних мембран.

### **Стадія 4. Отримання суміші леводопи та натрію метабісульфіту**

Ця стадія передбачає змішування порошку леводопи з антиоксидантом натрію метабісульфітом у заданому масовому співвідношенні. Процес змішування здійснюється в асептичних умовах у середовищі інертного газу (азоту) для мінімізації контакту леводопи з киснем повітря та попередження її окиснювальної деструкції. Контрольовані параметри: час, швидкість обертів мішалки, однорідність змішування.

### **Стадія 5. Фасування та маркування**

Стерильний гель PLGA у ДМСО та суміш леводопи з натрію метабісульфітом фасують у два різні шприци відповідно за допомогою автоматичної шприц-наповнювальної машини. На цій стадії здійснюють

первинне маркування. Контрольованими показниками є якість пакування, правильність і якість маркування, а також точність наповнення за об'ємом.

### **Стадія 6. Пакування та маркування**

Пакування та маркування передбачає формування індивідуального набору: до картридж-блістера з багатошарового матеріалу типу OPA/Alu/PVC або Alu/Alu поміщають шприц А (наповнений розчином PLGA в ДМСО), шприц В (наповнений сумішшю леводопи та натрію метабісульфіту), з'єднувач Luer Lock, стерильну підшкірну голку 21 G з інтегрованим захисним пристроєм безпеки, пакет з осушувачем та інструкцію для медичного застосування. Багатошаровий бар'єрний матеріал картридж-блістера забезпечує захист від вологи, кисню та світла протягом усього терміну зберігання. Маркування первинної та вторинної упаковки здійснюється відповідно до вимог чинного законодавства. Процес здійснюється на лінії для пакування. Контролюють якість пакування, герметичність, правильність та якість маркування.

### **Стадія 7. Групове пакування**

Групове пакування передбачає укладання готових пачок у гофрований картонний ящик (гофрокороб) у визначеній кількості. На гофрокороб наносять маркування відповідно до вимог чинного законодавства: назву препарату, номер серії, дату виробництва, термін придатності, умови зберігання («Зберігати при температурі від 2 °С до 8 °С»), кількість одиниць у коробці, назву та адресу виробника. Контрольованими параметрами є якість пакування, правильність і якість маркування.

### **Контроль готової продукції**

Після завершення всіх стадій виробництва готова продукція проходить контроль якості відповідно до встановлених специфікацій перед випуском у обіг. Після завершення процесу пакування здійснюють відбір зразків готової продукції для проведення контролю якості. Упаковану продукцію розміщують у карантинній зоні до отримання результатів аналізу. За умови відповідності встановленим вимогам та отримання позитивного висновку відділу контролю якості продукцію передають на склад готової продукції.

З метою систематичної ідентифікації та оцінки потенційних загроз якості на етапі фармацевтичної розробки проведено аналіз ризиків технологічного процесу виробництва гелевої композиції леводопи на основі PLGA (65:35) ДМСО та натрію метабісульфіту. Аналіз здійснено відповідно до вимог настанови ІСН Q9 із застосуванням матриці ризиків, що враховує ймовірність виникнення відхилення та тяжкість його наслідків для якості кінцевого продукту. Для кожної з семи стадій технологічного процесу визначено критичні параметри процесу, встановлено їх потенційний вплив на показники якості продукту (CQAs) та обґрунтовано рівень ризику (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Ідентифікація та оцінка ризиків технологічного процесу отримання фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*

№	Стадія процесу	Критичні параметри процесу (CPPs)	Потенційний вплив на показники якості (CQAs)	Обґрунтування ризику	Рівень ризику
1	Стадія 1. Підготовка вихідної сировини	Точність зважування; точність відмірювання об'єму; стан і калібрування ваг та мірників; умови зберігання сировини (температура, вологість, захист від світла)	Вміст діючої та допоміжної речовин; однорідність складу; хімічна стабільність леводопи та натрію метабісульфіту	Відхилення маси або об'єму компонентів призводить до невідповідності складу специфікації. Неналежні умови зберігання сировини підвищують ризик передчасного окиснення леводопи та деградації PLGA ще до початку виробництва.	Середній
2	Стадія 2. Приготування гелю PLGA	Температура в реакторі (45-55 °C); швидкість і час перемішування; повнота розчинення PLGA у ДМСО; відсутність контакту з вологою та	В'язкість гелю; однорідність; відсутність нерозчинених часток; ступінь деградації PLGA; кінетика вивільнення леводопи <i>in vitro</i>	Підвищена температура прискорює гідроліз PLGA і зменшує молекулярну масу полімеру, що змінює кінетику формування імпланту та вивільнення АФІ. Неповне розчинення полімеру спричиняє	Високий

		атмосферним киснем		неоднорідність гелю та непрогнозоване вивільнення діючої речовини	
3	Стадія 3. Стерилізація гелю PLGA	Тиск фільтрації; розмір пор фільтра (0,22 мкм); цілісність фільтра (тест на цілісність до і після фільтрації); умови асептичного наповнення	Стерильність; відсутність пірогенів (ЛАЛ-тест); прозорість розчину; відсутність механічних включень; вміст PLGA після фільтрації	Пошкодження або засмічення фільтра унеможлиблює досягнення стерильності продукту. Надмірний тиск фільтрації може спричинити деструкцію полімерних ланцюгів.	Високий
4	Стадія 4. Отримання суміші леводопи та натрію метабісульфіту	Час і швидкість перемішування; однорідність суміші (RSD $\leq 2\%$ ); захист від кисню (атмосфера інертного газу); температура змішування	Однорідність вмісту леводопи; ступінь окиснення (вміст продуктів деградації); рН суспензії/розчину; стабільність натрію метабісульфіту як антиоксиданту	Недостатня однорідність суміші призводить до варіабельності дози в шприцах. Контакт леводопи з киснем у відсутності антиоксиданту ініціює каскад окиснення з утворенням хінонів, що знижує чистоту і терапевтичну ефективність фармацевтичної композиції.	Високий
5	Стадія 5. Фасування та маркування	Об'єм наповнення шприца (точність $\pm 2\%$ ); відсутність бульбашок повітря; герметичність з'єднання шприців системи «шприц-шприц»; правильність маркування (назва, концентрація, серія, термін придатності)	Точність дози; цілісність первинної упаковки; стерильність; відсутність механічних включень; відповідність маркування вимогам	Похибка об'єму наповнення безпосередньо впливає на точність терапевтичної дози леводопи. Наявність повітря у шприці прискорює окиснення леводопи. Негерметична первинна упаковка порушує стерильність та стабільність продукту.	Високий
6	Стадія 6. Пакування та маркування	Комплектність набору (з'єднувач Luer Lock, голка 21 G, пакет з осушувачем, інструкція); герметичність вторинної	Цілісність і герметичність упаковки; відповідність комплектації; захист від вологи; правильність	Відсутність осушувача або порушення герметичності вторинної упаковки підвищує вологість середовища та прискорює гідроліз	Середній

		упаковки; правильність та якість маркування	інформації на маркуванні	PLGA і окиснення леводопи під час зберігання. Некомплектність набору унеможливорює належне введення фармацевтичної композиції.	
7	Стадія 7. Групове пакування	Правильність групового маркування (серія, кількість одиниць, термін придатності, умови зберігання); цілісність транспортної упаковки; відповідність умов зберігання (температура 2–8 °С, захист від світла)	Ідентифікація серії; простежуваність продукту; збереження фізичних властивостей упаковки при транспортуванні	Помилки групового маркування призводять до плутанини серій і ускладнюють відкликання продукту. Порухення умов зберігання і транспортування може спричинити деградацію PLGA та леводопи ще до надходження до споживача.	Низький

\* *Примітка:* рівень ризику визначено відповідно до матриці ризиків ІСН Q9: низький – прийнятний без додаткових заходів; середній – потребує моніторингу та контролю; високий – потребує обов'язкових коригувальних заходів і валідації.

Виявлені ризики є підставою для розроблення відповідних коригувальних і запобіжних заходів (САРА) та визначення критичних точок контролю в межах системи управління якістю відповідно до вимог ІСН Q10.

За результатами оцінки ризиків технологічного процесу розроблено комплекс коригувальних і запобіжних заходів, спрямованих на усунення виявлених невідповідностей та унеможливлення їх повторного виникнення. Заходи диференційовано відповідно до встановленого рівня ризику та специфіки критичних параметрів кожної стадії.

Для стадії підготовки вихідної сировини (стадія 1) передбачено обов'язкове калібрування ваг і мірного посуду згідно із затвердженим графіком

метрологічної перевірки, а також введення подвійного контролю зважування. Умови зберігання сировини регламентуються окремими специфікаціями з визначенням допустимих діапазонів температури, вологості та захисту від світла; відповідність цих умов підтверджується даними безперервного моніторингу. Леводопу та натрію метабісульфіт слід зберігати в атмосфері інертного газу з мінімальним терміном від розпакування до введення у виробничий процес.

На стадії приготування гелю PLGA (стадія 2) ключовим запобіжним заходом є валідація температурного профілю реактора гомогенізатора з підтвердженням рівномірності нагріву в усьому робочому об'ємі. Температурний режим (50–55 °C) підлягає безперервній реєстрації із автоматичним сповіщенням при виході за межі встановленого діапазону. Повноту розчинення PLGA контролюють візуально та, за необхідності, інструментальними методами – вимірюваннями реологічних властивостей або динамічним розсіюванням світла. Процес проводять в умовах виключення контакту з атмосферною вологою, використовуючи осушений інертний газ для продування реакційного простору.

Для забезпечення стерильності на стадії фільтрації (стадія 3) запроваджується обов'язкове тестування цілісності фільтра методом bubble point або дифузійного потоку як до, так і після фільтрації; результати тестування фіксуються у відповідних протоколах. Тиск фільтрації не повинен перевищувати значень, рекомендованих виробником фільтра, та валідованих у ході технологічних досліджень. Усі маніпуляції після стадії фільтрації виконуються виключно в умовах асептики класу А на фоні класу В відповідно до вимог належної виробничої практики. Персонал, задіяний на цій стадії, проходить регулярне навчання та атестацію з питань асептичної техніки.

На стадії отримання суміші леводопи та натрію метабісульфіту (стадія 4) однорідність суміші підтверджується аналітичним контролем з розрахунком відносного стандартного відхилення (RSD); результат вважається прийнятним при  $RSD \leq 2\%$ . Параметри перемішування, а саме швидкість і тривалість, фіксуються у виробничому досьє та підлягають валідації в ході технологічних

досліджень. Вміст продуктів окиснення леводопи повинен контролюватися як внутрішньопроесовий показник.

Для стадії фасування та маркування (стадія 5) встановлюється регулярна перевірка точності наповнення шприців з відбором зразків відповідно до затвердженого плану вибіркового контролю; допустиме відхилення об'єму не повинно перевищувати  $\pm 2\%$ . Герметичність з'єднання системи «шприц-шприц» перевіряється після фасування кожної серії. Наповнені шприці негайно укупорюють для унеможливлення контакту вмісту з атмосферним киснем. Маркування підлягає незалежній перевірці уповноваженою особою із верифікацією відповідності всіх реквізитів затвердженому зразку.

На стадіях вторинного та групового пакування (стадії 6 і 7) здійснюється контроль комплектності кожного набору, герметичності вторинної упаковки та наявності пакета з осушувачем. Умови зберігання готової продукції: температура 2–8 °C та захист від світла, повинні підтримуватися і реєструватися протягом усього ланцюга постачання. Правильність групового маркування перевіряється до відвантаження продукції; процедура ідентифікації серій забезпечує можливість оперативного відкликання у разі виявлення будь-яких невідповідностей.

Реалізація наведених заходів у сукупності з регулярним переглядом результатів моніторингу виробничого процесу дозволяє знизити ймовірність виникнення критичних відхилень і забезпечити стабільну відтворюваність якісних характеристик фармацевтичної композиції від серії до серії. Усі CAPA документуються у системі управління якістю відповідно до вимог ICH Q10 та підлягають верифікації ефективності у встановлені терміни.

### **6.3 Підбір основного обладнання технологічного процесу виготовлення гелю із леводопою на основі PLGA для ін'єкційного введення**

Раціональний вибір технологічного обладнання є невід'ємною складовою розроблення промислового регламенту виробництва фармацевтичної композиції. Для розробленої ін'єкційної фармацевтичної композиції вибір

обладнання визначався специфічними вимогами до стерильності виробничого середовища, точності дозування об'ємів, необхідності захисту АФІ від окиснення та механічної деградації, а також необхідністю забезпечення відтворюваності технологічного процесу відповідно до вимог належної виробничої практики.

Критеріями підбору обладнання слугували: відповідність класу чистоти приміщення; контактні поверхні із нержавіючої сталі AISI 316L або інертних полімерних матеріалів; можливість проведення повного циклу кваліфікації (IQ/OQ/PQ); наявність вбудованих систем контролю критичних параметрів процесу (ССР); а також доступність технічної підтримки та запасних частин на фармацевтичному ринку. Перелік обладнання, підбраного для технологічного процесу виготовлення гелю із леводопою на основі PLGA для ін'єкційного введення, наведено в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3 – Перелік обладнання, підбраного для технологічного процесу виготовлення гелю із леводопою на основі PLGA для ін'єкційного введення

№	Назва стадії	Основне обладнання, марка / модель, виробник (країна)	Основні технічні параметри	Контроль у процесі виробництва
1	Підготовка та зважування вихідної сировини	1. Ваги промислові: Mettler Toledo ICS685s (Швейцарія) 2. Ваги аналітичні: Mettler Toledo XPR204S (Швейцарія) 3. Мірні ємності: GEA Pharma Systems, DIN 11850 (Німеччина)	1. Діапазон 0–150 кг; d = 0,5 г; клас точності III (OIML); матеріал AISI 316L 2. Діапазон до 210 г; d = 0,1 мг; клас точності I (OIML) 3. Місткість 50–200 л; матеріал AISI 316L; DIN 11850	1) Маса макрокомпонентів та розчинника ( $\pm 0,05$ % від номінальної маси) 2) Маса активних речовин та антиоксидантів ( $\pm 0,01$ % від номінальної маси) 3) Дійсне значення при калібруванні мікроваг
2	Приготування гелю PLGA (основа)	1. Фармацевтичний реактор із сорочкою та мішалкою: Zeta ZR-100 (Австрія) 2. Промисловий термостат/чилер:	1. Об'єм 100 л; матеріал AISI 316L; робочий тиск сорочки до 0,5 бар; швидкість мішалки 10–200 об/хв; система CIP/SIP	1) Температура в реакторі: $20 \pm 2$ °C 2) Швидкість перемішування: 50–200 об/хв 3) Повнота розчинення полімеру:

		Huber Unistat 510w (Німеччина)	2. Діапазон температур –40...+200 °С; потужність 10 кВт; стабільність підтримання температури ±0,02 °С	відсутність нерозчинених частинок при огляді у прохідному світлі (прозорість розчину ≥ 98 %); за необхідності - вимірювання оптичної густини (OD 600 нм ≤ 0,05)
3	Стерилізаційна фільтрація гелю PLGA	1. Асептичний вузол фільтрації під тиском азоту (або перистальтичний насос Watson-Marlow) 2. Тестер цілісності мембран: Sartorius Sartocheck® 5 plus (Німеччина)	1. Капсульний фільтр Sartopore® Platinum PES (тупикова фільтрація); розмір пор 0,22 мкм; робочий тиск ≤ 3,0 бар 2. Методи контролю цілісності: bubble-point та diffusion flow; автоматична реєстрація даних (21 CFR Part 11)	1) Тиск фільтрації: ≤ 3,0 бар протягом усього процесу 2) Швидкість потоку: відповідно до паспорта фільтра 3) Тест цілісності фільтра (bubble- point): ДО початку та ПІСЛЯ завершення фільтрації – значення не нижче мінімального тиску точки пухирця, зазначеного виробником; у разі невідповідності – серія відхиляється
4	Отримання суміші леводопи та натрію метабісульфіту  <i>Примітка: компоненти мають надійти попередньо простерилізованими</i>	Асептичний змішувач сухих порошків малого об'єму: двоконусний асептичне виконання (Glatt, Німеччина)	Об'єм контейнера 5–20 л Асептичне підключення: альфа-бета клапани Швидкість обертання: 5–30 об/хв Матеріал контактних поверхонь: AISI 316L, Ra ≤ 0,4 мкм	1) Час змішування та кількість обертів (реєстрація в БПЗ) 2) Однорідність вмісту суміші порошку: RSD ≤ 3,0 % (метод відбору проб «злодій» або БПЗ-спектроскопія, n = 10)
5	Фасування та маркування (паралельні лінії: шприц 1– гель; шприц 2 – порошок)	1. Лінія наповнення рідин/гелів у шприці: Bausch+Ströbel FXS 3100 (Німеччина) 2. Модуль мікродозування стерильних порошків: Bausch+Ströbel Micro- powder filling unit	1. Продуктивність до 18 000 шт/год; номінальний об'єм дози 0,5–5 мл; точність дозування ±1,0 %; чистота зони наповнення ISO 5 (Grade A, RABS); IPC-контроль маси дози in-line	1) Шприц 1 (гель): об'єм наповнення ±1,0 % від номінального (IPC, кожні 15 хв, n = 5); відсутність видимих механічних включень (IPC, 100 % автоматизована

		(у складі ізолятора/RABS)	2. Маса дози порошку 10–500 мг; точність дозування $\pm 2,0$ %; забезпечення герметичності укупорки in-line	перевірка); глибина посадки поршня 2) Шприц 2 (порошок): маса дози порошку $\pm 2,0$ % (ІРС, зважування, $n = 10$ ); відсутність перехресного забруднення та пилення; якість укупорки (pull-out/push-out тест, $n = 5$ на серію) 3) Контроль мікробіологічної чистоти зони: активний відбір проб повітря $\geq 1\ 000$ л/точку (Grade A: $< 1$ КУО/м <sup>3</sup> )
6	Пакування та маркування	Термоформувальна лінія Multivac R 245 (Німеччина)	Продуктивність до 15 циклів/хв Формат лотка: 2 шприці + голка-перехідник Матеріал кришки: Tyvek®/Al/PE Температура зварювання: 160–220 °С In-line CO <sub>2</sub> -leak тест: 100 % контроль Vision-система: 100 % контроль комплектності	1) Герметичність блістера (CO <sub>2</sub> -leak тест, 100 % одиниць): критерій – відсутність витoku CO <sub>2</sub> при відповідному тиску 2) Повнота комплектації лотка: наявність 2-х шприців, поршня та голки-перехідника (vision-система, 100 %) 3) Якість зварного шва Tyvek: цілісність та рівномірність (візуальний огляд, 100 %; пілінг-тест $n = 5$ /зміну) 4) Якість маркування на Tyvek: чіткість, правильність зазначення найменування, серії, терміну придатності
7	Групове пакування	Картонажна машина з модулем серіалізації: Marchesini MB 416 (Італія)	Продуктивність до 200 упак/хв Маркування: ink-jet / лазерне	1) Кількість одиниць у пачці (автоматичний рахунок, 100 %)

			Нанесення та верифікація DataMatrix-коду Відповідність директиві EU FMD 2011/62/ЄС	2) Зчитування та 100 % верифікація DataMatrix-коду (клас якості А або В за ISO/IEC 15415); відхилення — автоматичне вилучення одиниці 3) Цілісність пачки та контроль вкладення інструкції для медичного застосування (vision-система або датчик наявності) 4) Контроль маси готової пачки (in-line контрольні ваги) 5) Верифікація терміну придатності та номера серії на груповому маркуванні
--	--	--	---	---

Підібраний комплекс промислового обладнання забезпечує технологічно та нормативно обґрунтований процес виробництва фармацевтичної композиції «Леволонг» із дотриманням усіх вимог до якості та стерильності ін'єкційних лікарських засобів відповідно до вимог GMP та настанов ІСН.

#### **6.4 Аналіз ризиків для якості фармацевтичної композиції із леводопою на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*, при промисловому виробництві**

Забезпечення належної якості фармацевтичних композицій/лікарських засобів є невід'ємною умовою безпеки пацієнтів та ефективності терапії. У контексті виробництва ін'єкційних систем на основі PLGA, здатних формувати імплант *in situ*, особливого значення набуває своєчасне виявлення та

нейтралізація потенційних загроз якості – як пов'язаних із самим продуктом, так і з технологічним процесом його отримання.

Сучасна концепція управління ризиками якості охоплює весь життєвий цикл лікарського засобу та передбачає послідовне здійснення чотирьох взаємопов'язаних етапів: ідентифікацію, аналіз, оцінку та контроль ризиків. На етапі ідентифікації формується вичерпний перелік можливих небезпек на підставі систематизованої галузевої інформації. Аналіз ризику дозволяє встановити як якісні, так і кількісні взаємозв'язки між імовірністю настання несприятливої події та ступенем її потенційних наслідків. Порівняння отриманих результатів із наперед визначеними граничними значеннями становить сутність етапу оцінки ризику.

Залежно від стратегії реагування виокремлюють два принципово різних підходи до управління ризиками. Упереджувальний підхід спрямований на завчасне виявлення вразливих ланок виробничого процесу з метою запобігання виникненню втрат. Реактивний підхід, навпаки, орієнтований на ретроспективний аналіз уже реалізованих загроз та встановлення їх першопричин.

Серед інструментів структурування ризиків у фармацевтичній галузі широко застосовується діаграма Ішикави (інша назва – діаграма «риб'ячої кістки»), яка відтворює причинно-наслідкові зв'язки між факторами, що впливають на якість продукту, та кінцевим результатом. Відтворюючи причинно-наслідкову структуру у вигляді єдиної наочної схеми, діаграма Ішикави уможливорює системний аналіз ризиків якості – не лише тих, що пов'язані з окремими параметрами процесу, а й тих, що зумовлені властивостями вихідних матеріалів, характеристиками обладнання, компетентністю персоналу, умовами навколишнього середовища та вимогами до первинного пакування. Саме завдяки такому комплексному охопленню даний інструмент є особливо цінним при розробці ін'єкційних форм із пролонгованим вивільненням, де

сукупний вплив множинних чинників визначає профіль вивільнення, біосумісність та кінцеву терапевтичну ефективність. З використанням цього інструменту розроблено діаграму оцінки ризиків для фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA (65:35) у формі гелю з властивістю утворення імпланту *in situ* після підшкірного введення (рис. 6.2).

Розробку здійснено відповідно до чинних настанов МОЗ України: з належної виробничої практики [197], фармацевтичної розробки (ICH Q8) [198], управління ризиками для якості (ICH Q9) [199] та фармацевтичної системи якості (ICH Q10) [200].

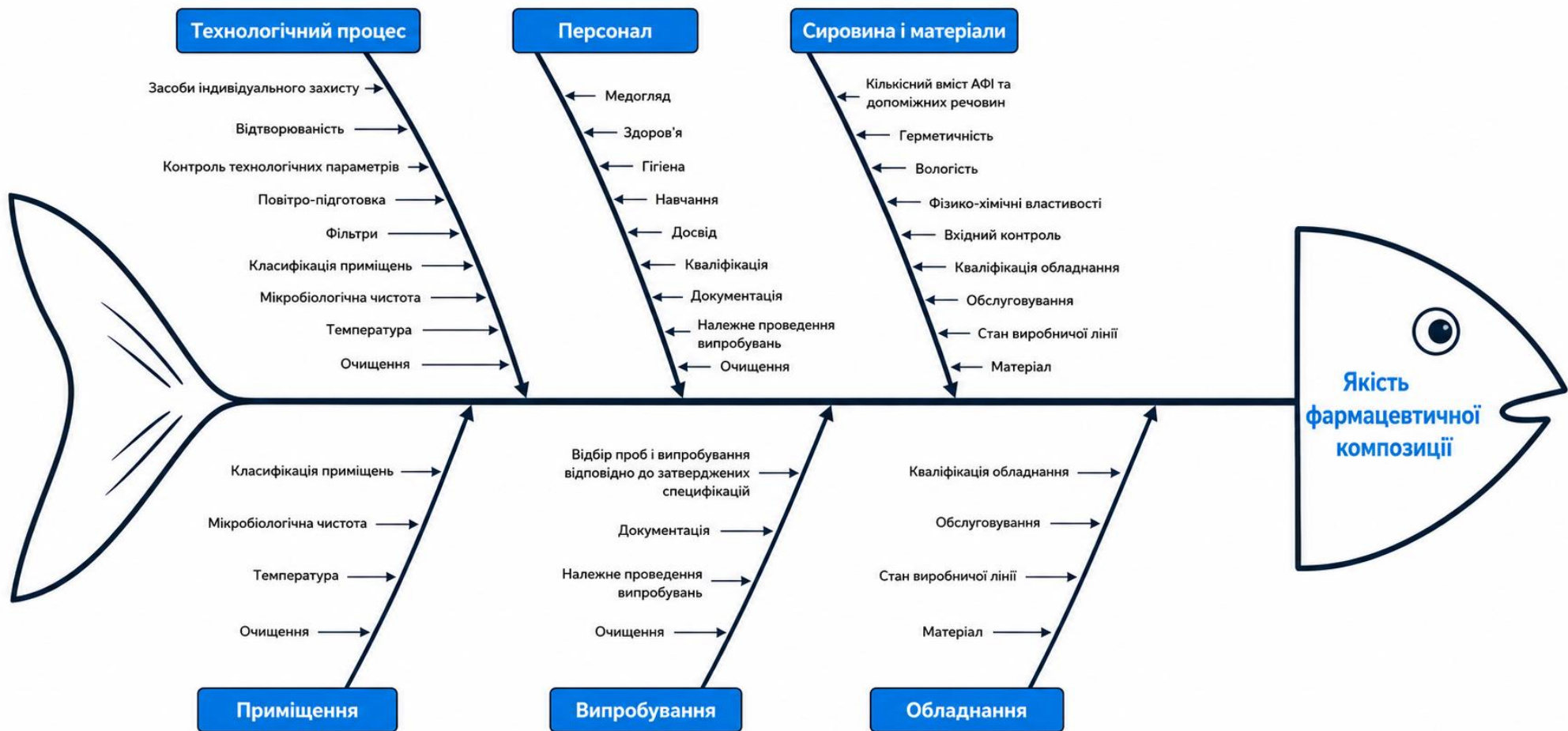


Рисунок 6.2 – Причинно-наслідкова діаграма Ішикави оцінки ризиків для якості фармацевтичної композиції із леводопоєю на основі PLGA (65:35) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*

Отже, на основі причинно-наслідкової діаграми Ішикави встановлено, що для мінімізації ризиків негативного впливу на якість готової фармацевтичної композиції на підприємстві має впроваджено комплексний підхід, який охоплює регламентацію всіх критичних чинників виробництва. У частині керування сировиною та матеріалами передбачено обов'язкове проведення суворого вхідного контролю, а також візуальну інспекцію безпосередньо на виробничій дільниці перед початком кожної технологічної стадії. Використання вихідних матеріалів чітко регламентується протоколами виробництва серій та відповідними стандартними операційними процедурами (СОП). Для запобігання переплутуванню застосовується система кольорового кодування та ідентифікаційного маркування етикеток, а зберігання здійснюється виключно у спеціально відведених складських зонах із контрольованими умовами середовища.

Кадровий ресурс та персонал підприємства підібрано у кількості, достатній для забезпечення безперебійного та ефективного функціонування виробництва. Усі співробітники мають належний рівень профільної кваліфікації та підтвержені практичні навички роботи в асептичних умовах, а їхні посадові обов'язки розподілені таким чином, щоб повністю виключити будь-які перехресні ризики для якості продукції.

Проектування, оснащення та експлуатація виробничих приміщень спрямовані на гарантування санітарно-гігієнічних норм та зведення до мінімуму ризику контамінації продукту (зокрема механічної та мікробіологічної) з навколишнього середовища. Обслуговування приміщень здійснюється відповідно до затверджених графіків та регламентів професійного сервісу.

Усі види технологічного обладнання спроектовані, розташовані та обслуговуються так, щоб забезпечити повну відповідність їхньому цільовому призначенню, мінімізувати ризики операційних помилок і запобігти перехресній контамінації. Матеріали конструкційних частин обладнання, що безпосередньо контактують із продуктом, є хімічно інертними й не взаємодіють з активними фармацевтичними інгредієнтами, допоміжними речовинами, проміжною продукцією, а також мийними та дезінфікувальними засобами. Несправне або

виведене з експлуатації устаткування підлягає негайному вилученню з виробничих зон або відповідному маркуванню. Для забезпечення належної, валідованої очистки та підготовки апаратів пріоритет надається використанню обладнання із вбудованими автоматичними системами безрозбірного миття та стерилізації (CIP/SIP).

Управління технологічним процесом базується на суворому дотриманні технологічних інструкцій та СОП, при цьому будь-які операційні дії чи маніпуляції персоналу підлягають обов'язковому та своєчасному протоколюванню в режимі реального часу.

Фундаментом загальної безпеки є система документування та фармацевтична система якості, яка безперервно вдосконалюється для забезпечення повної простежуваності, актуальності та цілісності. Усі критичні операції, здатні вплинути на показники якості лікарського засобу, належним чином реєструються, а вся документація системи управління якістю підлягає регулярному періодичному перегляду, актуалізації та плановому аудиту.

## **Висновки до розділу 6**

На підставі результатів комплексних лабораторних досліджень розроблено специфікацію фармацевтичної композиції з умовною назвою «Леволонг» - гелю для підшкірного введення 50 мг № 1 на основі PLGA (65:35) з пролонгованим вивільненням леводопи.

Оґрунтовано вибір двокомпонентної системи первинного пакування типу «шприц-шприц» як оптимального рішення, що забезпечує роздільне зберігання розчину PLGA у ДМСО (шприц А) та суміші леводопи з натрію метабісульфітом (шприц В), запобігаючи передчасному гідролізу ефірних зв'язків полімеру, окисненню АФІ та міжмолекулярним взаємодіям між компонентами. Запропоновано застосування картридж-блістерного пакування з багатошарових бар'єрних матеріалів типу ОРА/Alu/PVC у поєднанні з пакетом осушувача, щоб гарантувати захист від дії вологи, кисню та світла протягом усього терміну придатності.

Розроблено технологічну схему виробництва, що охоплює 7 послідовних стадій від підготовки вихідної сировини до групового пакування із визначенням критичних параметрів процесу та показників якості на кожному етапі відповідно до концепції QbD (ICH Q8). За результатами аналізу ризиків із застосуванням матриці ICH Q9 встановлено, що стадії приготування гелю PLGA, стерилізаційної фільтрації, отримання порошкової суміші та фасування належать до стадій з високим рівнем ризику й потребують обов'язкових коригувальних заходів та процесної валідації.

Підібрано комплекс промислового обладнання, що відповідає вимогам GMP щодо класу чистоти приміщень, матеріалів контактних поверхонь (AISI 316L), можливості повного циклу кваліфікації (IQ/OQ/PQ) та оснащення вбудованими системами контролю критичних параметрів, включаючи CIP/SIP-системи, асептичні ізолятори та inline-контроль якості.

На підставі причинно-наслідкової діаграми Ішикави систематизовано чинники ризику для якості фармацевтичної композиції у процесі виготовлення на фармацевтичних підприємствах.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальну науково-технічну задачу розробки ін'єкційної фармацевтичної композиції на основі біодеградуємого полімерного носія PLGA з контрольованим та пролонгованим вивільненням леводопи як перспективного підходу до оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона, а також доведено здатність флавоноїдних сполук інгібувати окиснення нейромедіатора дофаміну в умовах модельної хімічної системи *in vitro*, що обґрунтовує перспективу їхнього використання у складі комбінованих схем лікування цього нейродегенеративного захворювання для антиоксидантного захисту дофамінергічної системи.

При цьому отримані наступні результати:

1. Вперше розроблено та проведено валідацію спектрофотометричної методики визначення кінетики окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro*, яка базується на вимірюванні збільшення оптичного поглинання продуктів окиснення дофаміну (дофамінохрому), за довжини хвилі 500 нм залежно від часу. Розроблена спектрофотометрична методика дозволяє отримувати правильні і відтворювані результати визначення кінетики окиснення дофаміну, оскільки валідаційні характеристики (специфічність, лінійність, прецизійність та робастність) відповідають встановленим критеріям прийнятності.

2. Вперше досліджено вплив сполук флавоноїдної природи на окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro*. Встановлено, що гесперидин, діосмін, рутин та кверцетин проявляють дозозалежну антиоксидантну активність у досліджуваній системі. Еталонний антиоксидант, аскорбінова кислота у даній експериментальній моделі виявляє найвищу ефективність, знижуючи швидкість реакції окиснення дофаміну у 14,4 раза за кінцевої концентрації у системі 200 мкМ. Серед флавоноїдів найкращою антиоксидантною дією характеризується діосмін, який у кінцевій концентрації 200 мкМ уповільнює реакцію окиснення дофаміну у 5,6 раза ( $K_{H^1_0}=(3,90\pm 0,05)\times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  і  $K_{H^1}(\text{діосмін } 200 \text{ мкМ})=(0,70\pm 0,04)\times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ ). Отримані

результати свідчать про перспективу використання досліджуваних флавоноїдів у складі комбінованої фармакотерапії хвороби Паркінсона з метою антиоксидантного захисту дофамінергічної системи.

3. Проведено маркетингове дослідження фармацевтичного ринку України та встановлено, що група протипаркінсонічних лікарських засобів налічує 93 торговельні найменування препаратів. Частка лікарських засобів для симптоматичної фармакотерапії хвороби Паркінсона у твердих лікарських формах становить 86 препаратів від загальної кількості. При цьому серед таблетованих форм найбільша кількість лікарських засобів з традиційним вивільненням діючої речовини (79,1%).

4. Вперше розроблено гелеві фармацевтичні композиції, що містять ДМСО або N-метилпіролідон як органічний розчинник, PLGA (з різними мономерними співвідношеннями 50:50, 65:35, 75:25), леводопу та натрію метабісульфіт у відсотковому співвідношенні 59,8:20:20:0,2, та здатні формувати імплант *in situ* під час ін'єкційного введення. Необхідність включення натрію метабісульфіту до складу ін'єкційних систем обґрунтовується його роллю антиоксиданта, який запобігає окисному розкладанню леводопи.

5. Доведено, що шляхом варіювання мономерного співвідношення PLGA та типу органічного розчинника (ДМСО або N-метилпіролідон) у складі гелевих фармацевтичних композицій досягається контрольоване та пролонговане вивільнення леводопи впродовж 22–23 діб у модельному середовищі з рН=7,4. Вперше встановлено, що композиція зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопи, натрію метабісульфіт у відсотковому співвідношенні 59,8:20:20:0,2 відповідно характеризується оптимальним кінетичним профілем із кумулятивним вивільненням АФІ 87% за 23 доби.

6. Встановлено, що серед розроблених зразків композиція ДМСО/PLGA (50:50)/леводопи/натрію метабісульфіт (59,8:20:20:0,2 мас. %) характеризується найкоротшим часом приготування (3,0 год) та найшвидшим введенням через голку 21G ( $32,3 \pm 0,8$  с).

7. Встановлено, що включення леводопи до полімерної матриці PLGA у складі *in situ* імпланту відбувається внаслідок утворення водневих зв'язків між АФІ та компонентами системи, що підтверджено на основі результатів, отриманих методами FTIR та ДСК.

8. Вперше встановлено за результатами HET-CAM тесту, що гелева фармацевтична композиція з леводопою, натрію метабісульфітом, PLGA (75:25) та N-метилпіролідонем, яка формує *in situ* імплант при ін'єкційному введенні, виявляє сильний подразнювальний ефект, тоді як система на основі PLGA (65:35) та ДМСО характеризується слабкою подразнювальною дією, що обґрунтовує перевагу та вищу безпечність використання ДМСО як розчинника.

9. Встановлено закономірності зміни морфології сформованого імпланту *in situ* впродовж 20 діб від щільної компактної матриці до пористої структури з ознаками деградації полімерного каркаса, що свідчить про поступовий перехід від дифузійного до деградаційного контрольованого механізму вивільнення леводопи із розробленої композиції.

10. Вперше розроблено лабораторну технологію фармацевтичної композиції на основі полімерного носія PLGA, ДМСО, леводопи та натрію метабісульфіту у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* та забезпечує контрольоване і пролонговане вивільнення АФІ.

11. Доведено, що розроблена фармацевтична композиція у формі гелю зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопи, натрію метабісульфіт (59,8%:20%:20%:0,2% відповідно) характеризується стабільністю при зберіганні за температурних режимів  $4,0 \pm 0,5$  °C та  $25,0 \pm 0,5$  °C протягом 3 місяців.

12. Обґрунтовано та розроблено технологічний процес виготовлення фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням леводопи з урахуванням специфіки промислового масштабування. Підбрано необхідне технологічне обладнання на основі визначення критичних параметрів процесу. Проведено якісний аналіз ризиків для якості у процесі розробки фармацевтичної композиції за допомогою причинно-наслідкової діаграми Ішикави.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Bhat, M. A., & Dhaneshwar, S. (2024). Neurodegenerative Diseases: New Hopes and Perspectives. *Current molecular medicine*, 24(8), 1004–1032. <https://doi.org/10.2174/1566524023666230907093451>
2. Jiang, Q., Liu, J., Huang, S., Wang, X. Y., Chen, X., Liu, G. H., Ye, K., Song, W., Masters, C. L., Wang, J., & Wang, Y. J. (2025). Antiageing strategy for neurodegenerative diseases: from mechanisms to clinical advances. *Signal transduction and targeted therapy*, 10(1), 76. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02145-7>
3. Forrest, S. L., & Kovacs, G. G. (2025). Current concepts and molecular pathology of neurodegenerative diseases. *Pathology*, 57(2), 178–190. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2024.10.006>
4. Mollenhauer, B. (2015). Prediagnostic presentation of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(6), 787. <https://doi.org/10.1002/mds.26234>
5. Mhanna, A., Maya, S., Ghassa, A., Aladna, A., & Alshehabi, Z. (2024). The Non-Motor Prodromal Symptoms of Parkinson's Disease: A Review. *Scientific Journal of King Faisal University: Basic and Applied Sciences*, 25(1), 25-29.
6. Tarakad, A. (2025). Motor Features of Parkinson's Disease. *Neurologic clinics*, 43(2), 279–289. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2024.12.007>
7. Bang, Y., Lim, J., & Choi, H. J. (2021). Recent advances in the pathology of prodromal non-motor symptoms olfactory deficit and depression in Parkinson's disease: clues to early diagnosis and effective treatment. *Archives of pharmacal research*, 44(6), 588–604. <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01337-3>
8. Guo, X. Y., Song, D. Y., Wu, M. Y., Zhang, J. Q., Li, J. Y., & Yuan, L. (2025). Parkinson's Disease: The Epidemiology, Risk Factors, Molecular Pathogenesis, Prevention, and Therapy. *MedComm*, 6(12), e70540. <https://doi.org/10.1002/mco2.70540>
9. Pereira, G. M., Teixeira-Dos-Santos, D., Soares, N. M., Marconi, G. A., Friedrich, D. C., Saffie Awad, P., Santos-Lobato, B. L., Brandão, P. R. P., Noyce, A.

- J., Marras, C., Mata, I. F., Rieder, C. R. M., & Schuh, A. F. S. (2024). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of Parkinson's disease in lower to upper-middle-income countries. *NPJ Parkinson's disease*, *10*(1), 181. <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00779-y>
10. World Health Organization. (2023, August 9). Parkinson disease. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
11. World Health Organization. (2022, June 14). Launch of WHO's Parkinson disease technical brief. <https://www.who.int/news/item/14-06-2022-launch-of-who-s-parkinson-disease-technical-brief>
12. Su, D., Cui, Y., He, C., Yin, P., Bai, R., Zhu, J., Lam, J. S. T., Zhang, J., Yan, R., Zheng, X., Wu, J., Zhao, D., Wang, A., Zhou, M., & Feng, T. (2025). Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. *BMJ (Clinical research ed.)*, *388*, e080952. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-080952>
13. Diem-Zangerl, A., Seppi, K., Wenning, G. K., Trinkla, E., Ransmayr, G., Oberaigner, W., & Poewe, W. (2009). Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *24*(6), 819–825. <https://doi.org/10.1002/mds.22414>
14. Coelho, M., & Ferreira, J. J. (2012). Late-stage Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, *8*(8), 435–442. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.126>
15. Noyes, E., Noyes, E., Rajput, A. H., Kim, M., & Rajput, A. (2025). Increased Survival in Contemporary Parkinson's Disease: A 47-Year Autopsy Study. *Neuroepidemiology*, *59*(5), 517–524. <https://doi.org/10.1159/000541420>
16. Rajput, A. H., Offord, K. P., Beard, C. M., & Kurland, L. T. (1984). Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Annals of neurology*, *16*(3), 278–282. <https://doi.org/10.1002/ana.410160303>
17. Ou, Z., Pan, J., Tang, S., Duan, D., Yu, D., Nong, H., & Wang, Z. (2021). Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of

Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Frontiers in public health*, 9, 776847. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.776847>

18. Zhong, Q. Q., & Zhu, F. (2022). Trends in Prevalence Cases and Disability-Adjusted Life-Years of Parkinson's Disease: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Neuroepidemiology*, 56(4), 261–270. <https://doi.org/10.1159/000524208>

19. Chen, H. (2016). Are We Ready for a Potential Increase in Parkinson Incidence?. *JAMA neurology*, 73(8), 919–921. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1599>

20. Liou, H. H., Wu, C. Y., Chiu, Y. H., Yen, A. M., Chen, R. C., Chen, T. F., Chen, C. C., Hwang, Y. C., Wen, Y. R., & Chen, T. H. (2008). Natural history and effectiveness of early detection of Parkinson's disease: results from two community-based programmes in Taiwan (KCIS no. 11). *Journal of evaluation in clinical practice*, 14(2), 198–202. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2007.00832.x>

21. Zhang, J., Fan, Y., Liang, H., & Zhang, Y. (2025). Global, regional and national temporal trends in Parkinson's disease incidence, disability-adjusted life year rates in middle-aged and older adults: a cross-national inequality analysis and Bayesian age-period-cohort analysis based on the global burden of disease 2021. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 46(4), 1647–1660. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07941-7>

22. Marinova, D., & Danovska, M. (2020). The non-motor symptoms—challenge in diagnosis of Parkinson's Disease. *Journal of IMAB—Annual Proceeding Scientific Papers*, 26(4), 3469-3474.

23. De Jesus, S., Daya, A., Blumberger, L., Lewis, M. M., Leslie, D., Tabbal, S. D., Dokholyan, R., Snyder, A. M., Mailman, R. B., & Huang, X. (2024). Prevalence of Late-Stage Parkinson's Disease in the US Healthcare System: Insights from TriNetX. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 39(9), 1592–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.29900>

24. Seo, H. G., Byun, S. J., Oh, B. M., & Park, S. J. (2021). Ten-Year Relative Survival From the Diagnosis of Parkinson's Disease: A Nationwide Database Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(8), 1757–1761. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.11.021>
25. Horne, J. (2014). A continuum of care model for comprehensive chronic disease management: the Parkinson's Wellbeing Program. *International Journal of Integrated Care*, 14(9).
26. Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
27. Váradi C. (2020). Clinical Features of Parkinson's Disease: The Evolution of Critical Symptoms. *Biology*, 9(5), 103. <https://doi.org/10.3390/biology9050103>
28. Schwab, R. S. (1969). Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In *Third symposium on Parkinson's disease* (pp. 152-157). E&S Livingstone.
29. Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 51(6), 745–752. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745>
30. Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*, 56(1), 33–39. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.1.33>
31. Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
32. Chung, K. K., Zhang, Y., Lim, K. L., Tanaka, Y., Huang, H., Gao, J., Ross, C. A., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2001). Parkin ubiquitinates the alpha-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy-body formation in

Parkinson disease. *Nature medicine*, 7(10), 1144–1150.  
<https://doi.org/10.1038/nm1001-1144>

33. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55(3), 181–184.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>

34. Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(4), 368–376.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>

35. Virmani, T., Moskowitz, C. B., Vonsattel, J. P., & Fahn, S. (2015). Clinicopathological characteristics of freezing of gait in autopsy-confirmed Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(14), 1874–1884. <https://doi.org/10.1002/mds.26346>

36. Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 139 Suppl 1, 318–324.  
<https://doi.org/10.1111/jnc.13691>

37. Cabreira, V., & Massano, J. (2019). Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta medica portuguesa*, 32(10), 661–670. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>

38. Bidesi, N. S. R., Vang Andersen, I., Windhorst, A. D., Shalgunov, V., & Herth, M. M. (2021). The role of neuroimaging in Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 159(4), 660–689. <https://doi.org/10.1111/jnc.15516>

39. di Biase, L., Di Santo, A., Caminiti, M. L., De Liso, A., Shah, S. A., Ricci, L., & Di Lazzaro, V. (2020). Gait Analysis in Parkinson's Disease: An Overview of the Most Accurate Markers for Diagnosis and Symptoms Monitoring. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 20(12), 3529. <https://doi.org/10.3390/s20123529>

40. Jagadeesan, A. J., Murugesan, R., Vimala Devi, S., Meera, M., Madhumala, G., Vishwanathan Padmaja, M., Ramesh, A., Banerjee, A., Sushmitha, S., Khokhlov, A. N., Marotta, F., & Pathak, S. (2017). Current trends in etiology,

prognosis and therapeutic aspects of Parkinson's disease: a review. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 88(3), 249–262. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i3.6063>

41. Rodríguez-Violante, M., Zerón-Martínez, R., Cervantes-Arriaga, A., & Corona, T. (2017). Who Can Diagnose Parkinson's Disease First? Role of Pre-motor Symptoms. *Archives of medical research*, 48(3), 221–227. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.08.005>

42. Kim, W. S., Kågedal, K., & Halliday, G. M. (2014). Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimer's research & therapy*, 6(5), 73. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0073-2>

43. Cardinale, A., Chiesa, R., & Sierks, M. (2014). Protein misfolding and neurodegenerative diseases. *International journal of cell biology*, 2014, 217371. <https://doi.org/10.1155/2014/217371>

44. Dong-Chen, X., Yong, C., Yang, X. et al. (2023). Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 73. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01353-3>

45. Marques, O., & Outeiro, T. F. (2012). Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. *Cell death & disease*, 3(7), e350. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.94>

46. Walker, L., McAleese, K. E., Thomas, A. J., Johnson, M., Martin-Ruiz, C., Parker, C., Colloby, S. J., Jellinger, K., & Attems, J. (2015). Neuropathologically mixed Alzheimer's and Lewy body disease: burden of pathological protein aggregates differs between clinical phenotypes. *Acta neuropathologica*, 129(5), 729–748. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1406-3>

47. Schlossmacher, M. G., Frosch, M. P., Gai, W. P., Medina, M., Sharma, N., Forno, L., Ochiishi, T., Shimura, H., Sharon, R., Hattori, N., Langston, J. W., Mizuno, Y., Hyman, B. T., Selkoe, D. J., & Kosik, K. S. (2002). Parkin localizes to the Lewy bodies of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *The American journal of pathology*, 160(5), 1655–1667. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61113-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61113-3)

48. McNaught, K. S., Mytilineou, C., Jnobaptiste, R., Yabut, J., Shashidharan, P., Jennert, P., & Olanow, C. W. (2002). Impairment of the ubiquitin-proteasome system causes dopaminergic cell death and inclusion body formation in ventral mesencephalic cultures. *Journal of neurochemistry*, *81*(2), 301–306. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00821.x>
49. Maiti, P., Manna, J., & Dunbar, G. L. (2017). Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Translational neurodegeneration*, *6*, 28. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0099-z>
50. Blesa, J., Trigo-Damas, I., Quiroga-Varela, A., & Jackson-Lewis, V. R. (2015). Oxidative stress and Parkinson's disease. *Frontiers in neuroanatomy*, *9*, 91. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00091>
51. Speranza, L., Miniaci, M. C., & Volpicelli, F. (2025). The role of dopamine in neurological, psychiatric, and metabolic disorders and cancer: A complex web of interactions. *Biomedicines*, *13*(2), 492. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020492>
52. Kobayashi, K. (2001). Role of catecholamine signaling in brain and nervous system functions: new insights from mouse molecular genetic study. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings*, *6*(1), 115–121. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.00011.x>
53. Channer, B., Matt, S. M., Nickoloff-Bybel, E. A., Pappa, V., Agarwal, Y., Wickman, J., & Gaskill, P. J. (2023). Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacological reviews*, *75*(1), 62–158. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000618>
54. Zhang, S., Wang, R., & Wang, G. (2019). Impact of Dopamine Oxidation on Dopaminergic Neurodegeneration. *ACS chemical neuroscience*, *10*(2), 945–953. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00454>
55. Ramesh, S., & Arachchige, A. S. P. M. (2023). Depletion of dopamine in Parkinson's disease and relevant therapeutic options: A review of the literature. *AIMS neuroscience*, *10*(3), 200–231. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2023017>

56. You, H., Mariani, L. L., Mangone, G., Le Febvre de Nailly, D., Charbonnier-Beaupel, F., & Corvol, J. C. (2018). Molecular basis of dopamine replacement therapy and its side effects in Parkinson's disease. *Cell and tissue research*, 373(1), 111–135. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2813-2>
57. Behl, T., Kaur, G., Sehgal, A., Zengin, G., Singh, S., Ahmadi, A., & Bungau, S. (2022). Flavonoids, the Family of Plant-Derived Antioxidants Making Inroads into Novel Therapeutic Design Against Ionizing Radiation-Induced Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Current neuropharmacology*, 20(2), 324–343. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210524152817>
58. Meiser, J., Weindl, D., & Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell communication and signaling : CCS*, 11(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-11-34>
59. Zafar, K. S., Siegel, D., & Ross, D. (2006). A potential role for cyclized quinones derived from dopamine, DOPA, and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid in proteasomal inhibition. *Molecular pharmacology*, 70(3), 1079–1086. <https://doi.org/10.1124/mol.106.024703>
60. Pezzella, A., d'Ischia, M., Napolitano, A., Misuraca, G., & Prota, G. (1997). Iron-mediated generation of the neurotoxin 6-hydroxydopamine quinone by reaction of fatty acid hydroperoxides with dopamine: a possible contributory mechanism for neuronal degeneration in Parkinson's disease. *Journal of medicinal chemistry*, 40(14), 2211–2216. <https://doi.org/10.1021/jm970099t>
61. Rabinovic, A. D., Lewis, D. A., & Hastings, T. G. (2000). Role of oxidative changes in the degeneration of dopamine terminals after injection of neurotoxic levels of dopamine. *Neuroscience*, 101(1), 67–76. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00293-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00293-1)
62. Tamuli, R., Mellick, G. D., Schirra, H. J., & Feng, Y. (2025). Mode of action of toxin 6-hydroxydopamine in SH-SY5Y using NMR metabolomics. *Molecules*, 30(16), 3352. <https://doi.org/10.3390/molecules30163352>
63. Hernandez-Baltazar, D., Zavala-Flores, L. M., & Villanueva-Olivo, A. (2017). The 6-hydroxydopamine model and parkinsonian pathophysiology: Novel

findings in an older model. El modelo de 6-hidroxi dopamina y la fisiopatología parkinsoniana: nuevos hallazgos en un viejo modelo. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 32(8), 533–539. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.06.011>

64. Napolitano, A., Manini, P., & d'Ischia, M. (2011). Oxidation chemistry of catecholamines and neuronal degeneration: an update. *Current medicinal chemistry*, 18(12), 1832–1845. <https://doi.org/10.2174/092986711795496863>

65. Naoi, M., Maruyama, W., & Nagy, G. M. (2004). Dopamine-derived salsolinol derivatives as endogenous monoamine oxidase inhibitors: occurrence, metabolism and function in human brains. *Neurotoxicology*, 25(1-2), 193–204. [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(03\)00099-8](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(03)00099-8)

66. Wanpen, S., Govitrapong, P., Shavali, S., Sangchot, P., & Ebadi, M. (2004). Salsolinol, a dopamine-derived tetrahydroisoquinoline, induces cell death by causing oxidative stress in dopaminergic SH-SY5Y cells, and the said effect is attenuated by metallothionein. *Brain research*, 1005(1-2), 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.01.054>

67. Hor, S. L., Teoh, S. L., & Lim, W. L. (2020). Plant Polyphenols as Neuroprotective Agents in Parkinson's Disease Targeting Oxidative Stress. *Current drug targets*, 21(5), 458–476. <https://doi.org/10.2174/1389450120666191017120505>

68. Aryal, S., Skinner, T., Bridges, B., & Weber, J. T. (2020). The Pathology of Parkinson's Disease and Potential Benefit of Dietary Polyphenols. *Molecules*, 25(19), 4382. <https://doi.org/10.3390/molecules25194382>

69. Ciulla, M., Marinelli, L., Cacciatore, I., & Stefano, A. D. (2019). Role of Dietary Supplements in the Management of Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 9(7), 271. <https://doi.org/10.3390/biom9070271>

70. Сив'юк, О.О., Лижнюк, В.В., Даниленко, І.О., Удовицький, В.В., Лісовий, В.М., Бессарабов, В.І. (2026). Дослідження фотозахисних властивостей хлорофіл-каротинової пасти в синій зоні спектру. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and*

specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 140-141.

71. Raina, D., Marwah, C., Singh, S., & Akhtar, A. (2026). Parkinson's Disease: Conventional Pharmacotherapy, Drug Delivery Innovations, and Emerging Therapeutic Targets. *Brain sciences*, *16*(2), 226. <https://doi.org/10.3390/brainsci16020226>

72. Jing, X. Z., Yuan, X. Z., Luo, X., Zhang, S. Y., & Wang, X. P. (2023). An Update on Nondopaminergic Treatments for Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Current neuropharmacology*, *21*(8), 1806–1826. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220222150811>

73. Heim, B., & Poewe, W. (2025). Unmet needs in the pharmacological management of motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 1877718X251352416. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/1877718X251352416>

74. Stocchi, F., Knecht, M., Marjanovic, I., Wach, A., Kopra, J., & Kulisevsky, J. (2026). Advancing the Treatment of Motor Fluctuations in Parkinson's Disease with a Next-Generation Levodopa/Carbidopa Formulation. *Neurology and therapy*, *15*(3), 829–842. <https://doi.org/10.1007/s40120-026-00898-z>

75. Leiter, S., Mahlknecht, P., & Poewe, W. (2026). Recent Developments in the Drug Treatment of Parkinson's Disease. *Drugs*, 10.1007/s40265-026-02327-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s40265-026-02327-9>

76. Toś, M., Dymek, A., & Siuda, J. (2026). Infusion therapies for advanced Parkinson's disease: current evidence and practical challenges - a narrative review. *Neurologia i neurochirurgia polska*, *60*(2), 153–168. <https://doi.org/10.5603/pjnns.109897>

77. Chen, W., Fan, T., & Xu, R. (2025). Diet for the prevention and treatment of Parkinson's disease. *Frontiers in nutrition*, *12*, 1587246. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1587246>

78. de Andrade Teles, R. B., Diniz, T. C., Costa Pinto, T. C., de Oliveira Júnior, R. G., Gama E Silva, M., de Lavor, É. M., Fernandes, A. W. C., de Oliveira, A. P., de Almeida Ribeiro, F. P. R., da Silva, A. A. M., Cavalcante, T. C. F., Quintans Júnior, L. J., & da Silva Almeida, J. R. G. (2018). Flavonoids as Therapeutic Agents in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: A Systematic Review of Preclinical Evidences. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 7043213. <https://doi.org/10.1155/2018/7043213>
79. Kim, T. Y., Leem, E., Lee, J. M., & Kim, S. R. (2020). Control of Reactive Oxygen Species for the Prevention of Parkinson's Disease: The Possible Application of Flavonoids. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(7), 583. <https://doi.org/10.3390/antiox9070583>
80. Chavan, Y. R., Tambe, S. M., Jain, D. D., Khairnar, S. V., & Amin, P. D. (2022). Redefining the importance of polylactide-co-glycolide acid (PLGA) in drug delivery. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 80(5), 603–616. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.11.009>
81. Yang, J., Zeng, H., Luo, Y., Chen, Y., Wang, M., Wu, C., & Hu, P. (2024). Recent applications of PLGA in drug delivery systems. *Polymers*, 16(18), 2606. <https://doi.org/10.3390/polym16182606>
82. Gentile, P., Chiono, V., Carmagnola, I., & Hatton, P. V. (2014). An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(3), 3640–3659. <https://doi.org/10.3390/ijms15033640>
83. Garner, J., Skidmore, S., Hadar, J., Park, H., Park, K., Kuk Jhon, Y., Qin, B., & Wang, Y. (2021). Analysis of semi-solvent effects for PLGA polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 602, 120627. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120627>
84. Butreddy, A., Gaddam, R. P., Kommineni, N., Dudhipala, N., & Voshavar, C. (2021). PLGA/PLA-based long-acting injectable depot microspheres in clinical use: Production and characterization overview for protein/peptide delivery.

*International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8884.

<https://doi.org/10.3390/ijms22168884>

85. Operti, M. C., Bernhardt, A., Grimm, S., Engel, A., Figdor, C. G., & Tagit, O. (2021). PLGA-based nanomedicines manufacturing: Technologies overview and challenges in industrial scale-up. *International Journal of Pharmaceutics*, 605, 120807. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120807>

86. Singh, S., & Singha, P. (2021). Effect of modifications in poly (lactide-co-glycolide) (PLGA) on drug release and degradation characteristics: A mini review. *Current Drug Delivery*, 18(10), 1378–1390. <https://doi.org/10.2174/1567201818666210510165938>

87. Kim, G., Gavande, V., Shaikh, V., & Lee, W. K. (2023). Degradation behavior of poly(lactide-co-glycolide) monolayers investigated by Langmuir technique: Accelerating effect. *Molecules*, 28(12), 4810. <https://doi.org/10.3390/molecules28124810>

88. Лижнюк, В., Удовицький, В. (2026). Сучасні тенденції та перспективи у розробці фармацевтичних композицій пролонгованої дії на основі полі(лактид-ко-гліколіду): огляд літератури. *Аннали Мечниковського інституту*, (1), 10-23. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18888711>

89. Schoubben, A., Ricci, M., & Giovagnoli, S. (2019). Meeting the unmet: From traditional to cutting-edge techniques for poly lactide and poly lactide-co-glycolide microparticle manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 49(4), 381–404.

90. Zhang, C., Yang, L., Wan, F., Bera, H., Cun, D., Rantanen, J., Yang, M. (2020). Quality by design thinking in the development of long-acting injectable PLGA/PLA-based microspheres for peptide and protein drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 585, 119441. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119441>

91. Simões, M. F., Pinto, R. M. A., & Simões, S. (2019). Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: Toward filing a new drug application. *Drug Discovery Today*, 24(9), 1749–1768. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.05.013>

92. Park, K., Skidmore, S., Hadar, J., Garner, J., Park, H., Otte, A., Soh, B. K., Yoon, G., Yu, D., Yun, Y., Lee, B. K., Jiang, X., & Wang, Y. (2019). Injectable, long-acting PLGA formulations: Analyzing PLGA and understanding microparticle formation. *Journal of Controlled Release*, *304*, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.05.003>
93. Wan, F., & Yang, M. (2016). Design of PLGA-based depot delivery systems for biopharmaceuticals prepared by spray drying. *International Journal of Pharmaceutics*, *498*(1–2), 82–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.025>
94. Jarvis, B. P., Holtyn, A. F., Subramaniam, S., Tompkins, D. A., Oga, E. A., Bigelow, G. E., & Silverman, K. (2018). Extended-release injectable naltrexone for opioid use disorder: A systematic review. *Addiction*, *113*(7), 1188–1209. <https://doi.org/10.1111/add.14180>
95. Pellegrini, G. A. B. P., Bordon, A. F., & Allemann, N. (2025). Intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) findings over time: Ultrasound and ultra-widefield fundus photography. *International Journal of Retina and Vitreous*, *11*(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40942-024-00625-6>
96. Genovese, S., Mannucci, E., & Ceriello, A. (2017). A review of the long-term efficacy, tolerability, and safety of exenatide once weekly for type 2 diabetes. *Advances in Therapy*, *34*(8), 1791–1814. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0499-6>
97. Soliman, A. M., Bonafede, M., Farr, A. M., Castelli-Haley, J., & Winkel, C. (2016). Analysis of adherence, persistence, and surgery among endometriosis patients treated with leuprolide acetate plus norethindrone acetate add-back therapy. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, *22*(5), 573–587. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.5.573>
98. Lim, Y. W., Tan, W. S., Ho, K. L., Mariatulqabtiah, A. R., Abu Kasim, N. H., Abd Rahman, N., Wong, T. W., & Chee, C. F. (2022). Challenges and complications of poly(lactic-co-glycolic acid)-based long-acting drug product development. *Pharmaceutics*, *14*(3), 614. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030614>

99. Paik, J., Duggan, S. T., & Keam, S. J. (2019). Triamcinolone acetone extended-release: A review in osteoarthritis pain of the knee. *Drugs*, 79(4), 455–462. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01083-3>
100. Ramage, M., Bishop, B., Mangano, V., & Mankabady, B. (2025). Monthly buprenorphine depot injection (SUBLOCADE®) for opioid use disorder during pregnancy. *American Journal of Addictions*, 34(5), 485–494. <https://doi.org/10.1111/ajad.70034>
101. Kern, R. C., Stolovitzky, J. P., Silvers, S. L., Singh, A., Lee, J. T., Yen, D. M., Illoreta, A. M. C., Jr., Langford, F. P. J., Karanfilov, B., Matheny, K. E., Stambaugh, J. W., Gawlicka, A. K., & RESOLVE II Study Investigators. (2018). A phase 3 trial of mometasone furoate sinus implants for chronic sinusitis with recurrent nasal polyps. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 8(4), 471–481. <https://doi.org/10.1002/alr.22084>
102. Lavelle, E. C., Yeh, M. K., Coombes, A. G., & Davis, S. S. (1999). The stability and immunogenicity of a protein antigen encapsulated in biodegradable microparticles based on blends of lactide polymers and polyethylene glycol. *Vaccine*, 17(6), 512–529. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(98\)00229-1](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00229-1)
103. Muddineti, O. S., & Omri, A. (2022). Current trends in PLGA based long-acting injectable products: The industry perspective. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 19(5), 559–576. <https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2075845>
104. Kim, S. M., Patel, M., & Patel, R. (2021). PLGA core-shell nano/microparticle delivery system for biomedical application. *Polymers*, 13(20), 3471. <https://doi.org/10.3390/polym13203471>
105. Han, F. Y., Thurecht, K. J., Whittaker, A. K., & Smith, M. T. (2016). Bioerodable PLGA-based microparticles for producing sustained-release drug formulations and strategies for improving drug loading. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 185. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00185>
106. Lagreca, E., Onesto, V., Di Natale, C., La Manna, S., Netti, P. A., & Vecchione, R. (2020). Recent advances in the formulation of PLGA microparticles for

controlled drug delivery. *Progress in Biomaterials*, 9(4), 153–174.  
<https://doi.org/10.1007/s40204-020-00139-y>

107. Ramazani, F., Chen, W., van Nostrum, C. F., Storm, G., Kiessling, F., Lammers, T., Hennink, W. E., & Kok, R. J. (2016). Strategies for encapsulation of small hydrophilic and amphiphilic drugs in PLGA microspheres: State-of-the-art and challenges. *International Journal of Pharmaceutics*, 499(1–2), 358–367.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.020>

108. Omidian, H., & Wilson, R. L. (2025). PLGA implants for controlled drug delivery and regenerative medicine: Advances, challenges, and clinical potential. *Pharmaceutics*, 18(5), 631. <https://doi.org/10.3390/ph18050631>

109. Li, Z., Mu, H., Larsen, S. W., Jensen, H., & Østergaard, J. (2021). An in vitro gel-based system for characterizing and predicting the long-term performance of PLGA in situ forming implants. *International Journal of Pharmaceutics*, 609, 121183.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121183>

110. Hernandez, C., Gawlik, N., Goss, M., Zhou, H., Jeganathan, S., Gilbert, D., & Exner, A. A. (2016). Macroporous acrylamide phantoms improve prediction of in vivo performance of in situ forming implants. *Journal of Controlled Release*, 243, 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.10.009>

111. Lytkin, D., Tovchiga, O., Udovitskiy, V., & Barbukho, O. (2024). Efficacy of the Coordinative compound of Aluminium and N-(2, 3-dimethylphenyl)-anthranilic (mefenamic) acid on the Model of Chronic Alcohol-Induced Pancreatitis. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 17(6), 2531-2540.  
<https://doi.org/10.52711/0974-360X.2024.00396>

112. Pekhenko, V., Udovitskiy, V., Barbukho, O. (2024). Efficacy, safety and immunogenicity of the biosimilar etanercept compared to the reference formulation original etanercept in patients with rheumatoid arthritis: An open-label, randomized, comparative, multicenter study. *Medicine*, 103(30), e39060.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000039060>

113. Ibrahim, T. M., El-Megrab, N. A., & El-Nahas, H. M. (2021). An overview of PLGA *in-situ* forming implants based on solvent exchange technique:

effect of formulation components and characterization. *Pharmaceutical development and technology*, 26(7), 709–728. <https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1944207>

114. Bazeed, A. Y., Bradshaw-Hajek, B. H., Wignall, A., Meakin, A. S., Morrison, J. L., Prestidge, C. A., Bobrovskaya, L., Wiese, M. D., & Blencowe, A. (2026). Bio-derived solvents for in situ forming implants. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 396, 115095. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.115095>

115. Lozza, I., Fraguas-Sánchez, A. I., Martín-Sabroso, C., & Torres-Suárez, A. I. (2025). Solvent-exchange-based in situ forming implants: advances and challenges as long-lasting formulations. *Expert opinion on drug delivery*, 22(12), 1877–1893. <https://doi.org/10.1080/17425247.2025.2565422>

116. Lin, Q., Shan, X., Li, X., Luo, Z., Yu, X., Liu, H., Wang, S., Zhao, X., Zhu, Y., Zhou, H., Luo, L., & You, J. (2023). Solvent exchange-motivated and tunable in situ forming implants sustaining triamcinolone acetonide release for arthritis treatment. *International journal of pharmaceutics*, 645, 123383. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123383>

117. Nakmode, D. D., Singh, B., Abdella, S., Song, Y., & Garg, S. (2025). Long-acting parenteral formulations of hydrophilic drugs, proteins, and peptide therapeutics: mechanisms, challenges, and therapeutic benefits with a focus on technologies. *Drug delivery and translational research*, 15(4), 1156–1180. <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01747-y>

118. Amini-Fazl, M. S. (2022). Biodegradation study of PLGA as an injectable in situ depot-forming implant for controlled release of paclitaxel. *Polymer Bulletin*, 79, 2763–2776. <https://doi.org/10.1007/s00289-020-03347-5>

119. Alidori, S., Subramanian, R., & Holm, R. (2024). Patient-Centric Long-Acting Injectable and Implantable Platforms—An Industrial Perspective. *Molecular pharmaceutics*, 21(9), 4238–4258. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00665>

120. Tice, T. (2023). Inspirational chemistry of bioabsorbable long-acting injectables. *Drug delivery and translational research*, 13(2), 371–377. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01199-2>
121. Chhetri, P. (2026). Functional Reclassification of Lipid-Based Drug Delivery Systems and Advances in Formulation Strategies and Manufacturing Challenges. *AAPS PharmSciTech*, 27(3), 172. <https://doi.org/10.1208/s12249-026-03415-5>
122. Zhou, Z. D., Yi, L. X., Wang, D. Q., Lim, T. M., & Tan, E. K. (2023). Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Translational neurodegeneration*, 12(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00378-6>
123. Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013). The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 3(4), 461–491. <https://doi.org/10.3233/JPD-130230>
124. Segura-Aguilar, J., Paris, I., Muñoz, P., Ferrari, E., Zecca, L., & Zucca, F. A. (2014). Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 129(6), 898–915. <https://doi.org/10.1111/jnc.12686>
125. Pham, A. N., & Waite, T. D. (2014). Cu(II)-catalyzed oxidation of dopamine in aqueous solutions: mechanism and kinetics. *Journal of inorganic biochemistry*, 137, 74–84. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.03.018>
126. Sun, Y., Pham, A. N., Hare, D. J., & Waite, T. D. (2018). Kinetic Modeling of pH-Dependent Oxidation of Dopamine by Iron and Its Relevance to Parkinson's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 12, 859. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00859>
127. Florence, T. M., & Stauber, J. L. (1989). Manganese catalysis of dopamine oxidation. *The Science of the total environment*, 78, 233–240. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(89\)90036-3](https://doi.org/10.1016/0048-9697(89)90036-3)
128. Klegeris, A., Korkina, L. G., & Greenfield, S. A. (1995). Autoxidation of dopamine: a comparison of luminescent and spectrophotometric detection in basic solutions. *Free radical biology & medicine*, 18(2), 215–222. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)00141-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)00141-6)

129. 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>
130. Vila, M. (2019). Neuromelanin, aging, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34(10), 1440–1451. <https://doi.org/10.1002/mds.27776>
131. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». (2015). Валідація аналітичних методик і випробувань. *Державна Фармакопея України*, 2, 910–929.
132. European Medicines Agency. (1995). *ICH Q2A: Validation of analytical methods: Definition and terminology*. Canary Wharf.
133. European Medicines Agency. (1997). *ICH Q2B: Guideline on validation of analytical procedures: Methodology*. Canary Wharf.
134. Удовицький, В. В., Смішко, Р. О., Лижнюк В., В., Гой, А. М., Бессарабов, В. І. (2024). Вивчення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на швидкість окиснення дофаміну *in vitro*. *Фармацевтичний журнал*, (5), 86-96. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.07>
135. Смішко, Р. О., & Лижнюк, В. В. (2025). Розроблення технології фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта дезлоратадину. *Фармацевтичний журнал*, (2), 64–77. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.25.06>
136. Goma, E., Eissa, N. G., Ibrahim, T. M., El-Bassossy, H. M., El-Nahas, H. M., & Ayoub, M. M. (2023). Development of depot PLGA-based *in-situ* implant of Linagliptin: Sustained release and glycemic control. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 31(4), 499–509. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.02.002>
137. Husseini, R. A., Ibrahim, T. M., Hamed, E., Goma, E., Faisal, M. M., Wan, G., Amin, M., Alkolaib, A. M., & Abdelnabi, D. M. (2024). Fabrication and Optimization of a Silodosin In Situ-Forming PLGA Implants for the Treatment of

Benign Prostatic Hyperplasia: In Vitro and In Vivo Study. *Pharmaceutics*, 16(11), 1364. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111364>

138. Elder, S. H., Ross, M. K., Nicaise, A. J., Miller, I. N., Breland, A. N., & Hood, A. R. S. (2024). Development of in situ forming implants for controlled delivery of punicalagin. *International journal of pharmaceutics*, 652, 123842. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123842>

139. Bessarabov, V., Kostiuk, V., Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Smishko, R., Kuzmina, G., Gureyeva, S., & Goy, A. (2025). "Green" technology of centrifugal fiber formation of solid dispersed systems of nimesulide: Evaluation of solubility increases and physicochemical characteristics. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 43, 101913. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.101913>

140. Bessarabov, V., Lisovyi, V., Lyzhniuk, V., Kostiuk, V., Smishko, R., Yaremenko, V., Goy, A., Derkach, T., Kuzmina, G., Gureyeva, S. (2025). Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*, 11(4), e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>

141. Mercy, O. I., Nayana, D. N., Shreya, K., Sumeer, J., Lingesh Kumar, M. S., Nayak, G. D., ... & Nidhi, M. (2025). UV-Visible Spectrophotometric Method Development and Validation for The Estimation of Levodopa in Nasal Medium. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 15(10).

142. Damiani, P. C., Moschetti, A. C., Rovetto, A. J., Benavente, F., & Olivieri, A. C. (2005). Design and optimization of a chemometrics-assisted spectrophotometric method for the simultaneous determination of levodopa and carbidopa in pharmaceutical products. *Analytica Chimica Acta*, 543(1-2), 192-198.

143. Kapde, G., Wakte, P., & Bhusari, S. (2025). Development and Validation of UV-Visible Spectrophotometric Method for Estimation of Levodopa . *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 13(4), 166–172. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v13i4.1609>

144. Batista-Duharte, A., Jorge Murillo, G., Pérez, U. M., Tur, E. N., Portuondo, D. F., Martínez, B. T., Téllez-Martínez, D., Betancourt, J. E., & Pérez, O.

(2016). The Hen's Egg Test on Chorioallantoic Membrane: An Alternative Assay for the Assessment of the Irritating Effect of Vaccine Adjuvants. *International journal of toxicology*, 35(6), 627–633. <https://doi.org/10.1177/1091581816672187>

145. Rivero, M. N., Lenze, M., Izaguirre, M., Pérez Damonte, S. H., Aguilar, A., Wikinski, S., & Gutiérrez, M. L. (2021). Comparison between HET-CAM protocols and a product use clinical study for eye irritation evaluation of personal care products including cosmetics according to their surfactant composition. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 153, 112229. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112229>

146. Gilleron, L., Coecke, S., Sysmans, M., Hansen, E., van Oproy, S., Marzin, D., van Cauteren, H., & Vanparys, P. (1997). Evaluation of the HET-CAM-TSA method as an alternative to the draize eye irritation test. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 11(5), 641–644. [https://doi.org/10.1016/s0887-2333\(97\)00074-x](https://doi.org/10.1016/s0887-2333(97)00074-x)

147. Protocol, I. C. C. V. A. M. (2010). ICCVAM-Recommended test method protocol: Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) test method. *NIH Publication*, 13, B30-8.

148. Смішко, Р. О. (2025). Розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів [Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії, Київський національний університет технологій та дизайну]. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/30081>

149. Pyrzynska, K. (2022). Hesperidin: A Review on Extraction Methods, Stability and Biological Activities. *Nutrients*, 14(12), 2387. <https://doi.org/10.3390/nu14122387>

150. Man, M. Q., Yang, B., & Elias, P. M. (2019). Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2019, 2676307. <https://doi.org/10.1155/2019/2676307>

151. Chauhan, P., Vadia, N., Ballal, S., Joshi, K. K., Maharana, L., Chauhan, A. S., Abomughaid, M. M., Lakhanpal, S., Avinash, D., Thakur, K., Gupta, R., Wadhwa, K., Singh, G., & Jha, N. K. (2025). Decoding the neuroprotective potential of hesperidin: Insights into Alzheimer's disease. *Neuroscience*, *S0306-4522*, (25), 00954-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.09.028>

152. Oliinyk, D., Bessarabov, V., Kuzmina, G., Lisovyi, V., Behdai, A., Udovyt'skyi, V. Inhibition of novocaine hydrolysis in human serum by hesperidin *in vitro*. *Open Readings 2023: 66th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius: Vilnius University, 2023. P. 397. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23605>

153. Сив'юк, О., Розумненко, М., Удовицький, В., Лижнюк, В., Лісовий, В., Бессарабов, В. (2025). Порівняльні дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину та його твердої дисперсної системи. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції (7 листопада 2025 р., м. Харків)*. Харків: НФаУ, 159.

154. Szeleszczuk, Ł., Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., & Wawer, I. (2017). Spectroscopic and structural studies of the diosmin monohydrate and anhydrous diosmin. *International journal of pharmaceutics*, *529*(1-2), 193–199. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.078>

155. Gerges, S. H., Wahdan, S. A., Elsherbiny, D. A., & El-Demerdash, E. (2022). Pharmacology of Diosmin, a Citrus Flavone Glycoside: An Updated Review. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, *47*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00731-y>

156. Лижнюк, В., Лісовий, В., Удовицький, В., Ковалевська, О., Гой, А., Бессарабов, В. (2026). Вплив полівінілпіролідону та неіонної поверхнево-активної речовини на фазову розчинність діосміну: термодинамічний аналіз. *Технології та інжиніринг*, *27* (3), 49–62. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2026.3.5>

157. Rahman, L., Talha Khalil, A., Ahsan Shahid, S., Shinwari, Z. K., Almarhoon, Z. M., Alalmaie, A., Sharifi-Rad, J., & Calina, D. (2024). Diosmin: A promising phytochemical for functional foods, nutraceuticals and cancer therapy. *Food science & nutrition*, 12(9), 6070–6092. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4271>
158. Huwait, E., & Mobashir, M. (2022). Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. *Biomedicines*, 10(5), 1076. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051076>
159. Yong, D. O. C., Saker, S. R., Chellappan, D. K., Madheswaran, T., Panneerselvam, J., Choudhury, H., Pandey, M., Chan, Y. L., Collet, T., Gupta, G., Oliver, B. G., Wark, P., Hansbro, N., Hsu, A., Hansbro, P. M., Dua, K., & Zeeshan, F. (2020). Molecular and Immunological Mechanisms Underlying the Various Pharmacological Properties of the Potent Bioflavonoid, Rutin. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 20(10), 1590–1596. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200503053846>
160. Forouzanfar, F., Sahranavard, T., Tsatsakis, A., Iranshahi, M., Rezaee, R. (2025). Rutin: a pain-relieving flavonoid. *Inflammopharmacology*, 33(3), 1289–1301. <https://doi.org/10.1007/s10787-025-01671-8>
161. Chunmei, Z., & Shuai, W. (2025). Molecular mechanisms of neuroprotective effect of rutin. *Frontiers in pharmacology*, 16, 1599167. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1599167>
162. Сив'юк, О.О., Повшєдна, І.О., Лижнюк, В.В., Удовицький, В.В., Лісовий, В.М., Бессарабов, В.І., Кузьміна, Г.І. (2024). Антиоксидантна активність рутину у хімічній системі автоокиснення адреналіну. Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2024. С. 344. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26315>
163. Qi, W., Qi, W., Xiong, D., & Long, M. (2022). Quercetin: Its Antioxidant Mechanism, Antibacterial Properties and Potential Application in Prevention and Control of Toxipathy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(19), 6545. <https://doi.org/10.3390/molecules27196545>

164. Deepika, & Maurya, P. K. (2022). Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(8), 2498. <https://doi.org/10.3390/molecules27082498>
165. Georgiou, N., Kakava, M. G., Routsis, E. A., Petsas, E., Stavridis, N., Freris, C., Zoupanou, N., Moschovou, K., Kiriakidi, S., & Mavromoustakos, T. (2023). Quercetin: A Potential Polydynamic Drug. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(24), 8141. <https://doi.org/10.3390/molecules28248141>
166. Chiang, M. C., Tsai, T. Y., & Wang, C. J. (2023). The Potential Benefits of Quercetin for Brain Health: A Review of Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6328. <https://doi.org/10.3390/ijms24076328>
167. Удовицький, В.В., Бессарабов, В.І., Лісовий, В.М., Лижнюк, В.В., Шульженко, І.О., Прамохін, О.Є. (2023). Дослідження антиоксидантної активності діосміну у хімічній системі окиснення дофаміну. *Львівські хімічні читання - 2023: збірник наукових праць за матеріалами XIX Наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка, м. Львів, 29-31 травня 2023 року. – Львів: Видавництво від А до Я, 2023. – С. 187.* <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23690>
168. Povshedna, I., Udovytskyi, V., Pashchenko, I., Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Bessarabov, V., Goy, A. (2024). Comparative studies of the antioxidant properties of diosmin and quercetin in the model system of dopamine oxidation. *Open Readings 2024 : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius: Vilnius University, 296.* <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26885>
169. Удовицький, В., Древуш, В., Розумненко, М., Лижнюк, В., Лісовий, В., Кузьміна, Г., Бессарабов, В. Кінетичне дослідження інгібування рутином окиснення дофаміну. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків). Харків: НФаУ, С. 126.* [https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/29734/1/Lisovyi\\_MCh\\_4.pdf](https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/29734/1/Lisovyi_MCh_4.pdf)
170. Удовицький, В. В., & Бессарабов, В. І. (2026). Порівняльне дослідження антиоксидантних властивостей рутину та кверцетину у хімічній *in*

*in vitro* системі окиснення дофаміну. *Фармацевтичний журнал*, (2), 77–87.  
<https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.26.07>

171. Dias, D. T. M., Palermo, K. R., Motta, B. P., Kaga, A. K., Lima, T. F. O., Brunetti, I. L., & Baviera, A. M. (2021). Rutin inhibits the *in vitro* formation of advanced glycation products and protein oxidation more efficiently than quercetin. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 42, 1–13.  
<https://doi.org/10.4322/2179-443X.0718>

172. Бегдай, А., Лижнюк, В., Лісовий, В., Бессарабов, В., Кузьміна, Г., Гурєєва, С., Удовицький, В., Пащенко, І. (2022). Плейотропні властивості дезлоратадину в хімічній системі окиснення дофаміну. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.)*. – Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 147.

173. Смішко, Р.О., Удовицький, В.В., Лісовий, В.М., Лижнюк, В.В., Бегдай, А.О., Бессарабов, В.І., Гой, А.М. (2023). Дослідження інгібуючих властивостей дезлоратадину при гідролізі новокаїну бутирилхолінестеразою. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers that were presented as part of the VI International Scientific and Practical Conference "KyivLvivPharma-2023. Pharmaceutical Technology and Pharmacology in Ensuring Active Longevity"* (November 16-18, 2023, Kyiv, Lviv) / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. – Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2023. – С. 175.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/27519>

174. Бегдай, А. О., Смішко, Р. О., Удовицький, В. В., Лижнюк, В. В., Лісовий, В. М., Сив'юк, О. О., Бессарабов, В. І. (2024). Інгібування левоцетиризином процесу окиснення дофаміну. *Хімічні проблеми сьогодення (ХІПС-2024): збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених, 19–21 березня 2024 року, м. Вінниця / Донецький національний університет імені Василя Стуса; редколегія: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.]*. Вінниця. С. 29.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26203>

175. Удовицький, В.В., Лижнюк, В.В., Михалець, А.Р., Розумненко, М.В., Лісовий, В.М., Бессарабов, В.І. (2026). Інгібування флороглюцинолом окиснення дофаміну: кінетичне дослідження в модельній *in vitro* системі. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 97-98.*

176. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua> (Дата звернення: 02.02.2026 р.)

177. Спеціалізоване медичне інтернет-видання для лікарів, провізорів, фармацевтів, студентів медичних і фармацевтичних вузів «Компендіум». URL: <https://compendium.com.ua> (Дата звернення: 02.02.2026 р.)

178. Смішко, Р. О., & Лижнюк, В. В. (2024). Дослідження асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Health & Education*, 3, 129–137. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.15>

179. Удовицький, В. В., Лісовий, В. М. (2026). Дослідження асортименту протипаркінсонічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Health & Education*, (1), 175-181. <https://doi.org/10.32782/health-2026.1.22>

180. Удовицький, В. В., Лижнюк, В. В., Лісовий, В. М., Розумненко, М. В., Заєць, В. В., Бессарабов, В. І. Маркетингові дослідження асортименту лікарських засобів для фармакотерапії хвороби Паркінсона. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матер. XI Міжнар. наук.-практ. Конференції (30 квітня 2026 р., м. Харків) / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. – Х.: НФаУ, 2026., с. 511-512. [https://socpharm.nuph.edu.ua/wp-content/blogs.dir/10/files/2026/06/sotsialna-farmatsiia\\_materialy-2026.pdf](https://socpharm.nuph.edu.ua/wp-content/blogs.dir/10/files/2026/06/sotsialna-farmatsiia_materialy-2026.pdf)

181. Nakmode, D. D., Abdella, S., Song, Y., et al. (2025). Development of an in-situ forming implant system for levodopa and carbidopa for the treatment of

Parkinson's disease. *Drug Delivery and Translational Research*, 15, 4026–4042. <https://doi.org/10.1007/s13346-025-01892-y>

182. Zhou, Y., Li, J., Xu, Z., Zhao, Y., Zhang, S., Liu, T., Yao, Y., Fang, L., Cai, Y., Ye, X., & Liang, B. (2025). A nanoMIP sensor for real-time in vivo monitoring of levodopa pharmacokinetics in precision Parkinson's therapy. *Nature communications*, 16(1), 10796. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-65853-2>

183. Ahmad, M. Z., Sabri, A. H. B., Anjani, Q. K., Domínguez-Robles, J., Abdul Latip, N., & Hamid, K. A. (2022). Design and Development of Levodopa Loaded Polymeric Nanoparticles for Intranasal Delivery. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(3), 370. <https://doi.org/10.3390/ph15030370>

184. Gholizadeh, A., Shapoury, R., Pakzad, P., Mahdavi, M., & Danafar, H. (2022). Evaluation of PLGA nanoparticles containing outer membrane proteins of *Acinetobacter baumannii* bacterium in stimulating the immune system in mice. *Research in pharmaceutical sciences*, 17(4), 360–371. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.350237>

185. Lu, B., Lv, X., & Le, Y. (2019). Chitosan-Modified PLGA Nanoparticles for Control-Released Drug Delivery. *Polymers*, 11(2), 304. <https://doi.org/10.3390/polym11020304>

186. Ding, H., Zhang, T., Wang, Z., Bai, G., Han, L., Dai, Y., & Liu, Z. (2026). Classification and quantification of sodium metabisulfite in goji berry powder: Applications of hyperspectral technology and transformer-based hybrid models. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*, 349, 127379. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2025.127379>

187. Ledeti, A., Olariu, T., Caunii, A., Vlase, G., Circioban, D., Baul, B., Ledeti, I., Vlase, T., & Murariu, M. (2018). Evaluation of thermal stability and kinetic of degradation for levodopa in non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 131(2), 1881–1888. <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6671-z>

188. Hausberger, A. G., & DeLuca, P. P. (1995). Characterization of biodegradable poly(D,L-lactide-co-glycolide) polymers and microspheres. *Journal of*

*Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 13(6), 747–760.

[https://doi.org/10.1016/0731-7085\(95\)01276-P](https://doi.org/10.1016/0731-7085(95)01276-P)

189. Li, G., Yao, L., Li, J., Qin, X., Qiu, Z., & Chen, W. (2018). Preparation of poly(lactide-co-glycolide) microspheres and evaluation of pharmacokinetics and tissue distribution of BDMC-PLGA-MS in rats. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 13(1), 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.09.002>

190. Gaspar, M. M., et al. (2012). Synthesis and characterization of poly(D,L-lactide-co-glycolide) copolymer. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 3, 208–215. <https://doi.org/10.4236/jbmb.2012.32027>

191. Janković, B., Mentus, S., & Janković, M. (2008). A kinetic study of the thermal decomposition process of potassium metabisulfite: Estimation of distributed reactivity model. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 69(8), 1923–1933. <https://doi.org/10.1016/j.jpms.2008.01.013>

192. Удовицький, В. В., Лижнюк, В. В., Сив'юк, О. О., Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Гой, А. М. (2026). Розробка фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням леводопи. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали XII Міжнародної науково-практичної конференції* (9 квітня 2026 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 145-147.

193. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (2009). *ICH harmonised tripartite guideline: Pharmaceutical development Q8(R2)*.

194. Makwana, S., Basu, B., Makasana, Y., & Dharamsi, A. (2011). Prefilled syringes: An innovation in parenteral packaging. *International journal of pharmaceutical investigation*, 1(4), 200–206. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.93004>

195. World Health Organization. (2016). *WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health care settings*. World Health Organization

196. Jackman, S., Mc Guinness, P., Brennan, L., Pereira, R., Tyrrell, A., Barry, A. M., Brennan, C., & Naughton, B. D. (2025). Global Innovations in Sustainable

Pharmaceutical Packaging in the Last 25 Years: A Scoping Review. *Sustainability*, 17(23), 10716. <https://doi.org/10.3390/su172310716>

197. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2012). *Настанова Належна виробнича практика (СТ-Н МОЗУ 42-04:2020)*. Міністерство охорони здоров'я України.

198. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2011). *Настанова Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) (СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011)*. Міністерство охорони здоров'я України.

199. 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.

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

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Лижнюк, В., Удовицький, В. (2026). Сучасні тенденції та перспективи у розробці фармацевтичних композицій пролонгованої дії на основі полі(лактид-ко-гліколіду): огляд літератури. *Аннали Мечниковського інституту*, (1), 10-23. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18888711> (Фахове видання категорії Б).
2. Удовицький, В. В., Лісовий, В. М. (2026). Дослідження асортименту протипаркінсонічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Health & Education*, (1), 175-181. <https://doi.org/10.32782/health-2026.1.22> (Фахове видання кат. Б).
3. Удовицький, В. В., & Бессарабов, В. І. (2026). Порівняльне дослідження антиоксидантних властивостей рутину та кверцетину у хімічній *in vitro* системі окиснення дофаміну. *Фармацевтичний журнал*, (2), 77–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.26.07> (Фахове видання категорії Б).
4. 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> (Фахове видання категорії Б).
5. Удовицький, В. В., Смішко, Р. О., Лижнюк В., В., Гой, А. М., Бессарабов, В. І. (2024). Вивчення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на швидкість окиснення дофаміну *in vitro*. *Фармацевтичний журнал*, (5), 86-96. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.07> (Фахове видання категорії Б).
6. Лижнюк, В., Лісовий, В., Удовицький, В., Ковалевська, О., Гой, А., Бессарабов, В. (2026). Вплив полівінілпіролідону та неіонної поверхнево-активної речовини на фазову розчинність діосміну: термодинамічний аналіз. *Технології та інжиніринг*, 27 (3), 49–62. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2026.3.5> (Фахове видання категорії Б).

7. Lytkin, D., Tovchiga, O., **Udovitskiy, V.**, & Barbukho, O. (2024). Efficacy of the Coordinative compound of Aluminium and N-(2, 3-dimethylphenyl)-anthranilic (mefenamic) acid on the Model of Chronic Alcohol-Induced Pancreatitis. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 17(6), 2531-2540. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2024.00396> (наукометрична база даних Scopus).
8. Pekhenko, V., **Udovitskiy, V.**, Barbukho, O. (2024). Efficacy, safety and immunogenicity of the biosimilar etanercept compared to the reference formulation original etanercept in patients with rheumatoid arthritis: An open-label, randomized, comparative, multicenter study. *Medicine*, 103(30), e39060. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000039060> (наукометрична база даних Scopus).
9. Бегдай А., Лижнюк В., Лісовий В., Бессарабов В., Кузьміна Г., Гурєєва С., **УДОВИЦЬКИЙ В.**, Пащенко І. Плейотропні властивості дезлоратадину в хімічній системі окиснення дофаміну. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.)*. – Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 147.
10. Oliinyk D., Bessarabov V., Kuzmina G., Lisovyi V., Behdai A., **Udovytskyi V.** Inhibition of novocaine hydrolysis in human serum by hesperidin *in vitro*. *Open Readings 2023: 66th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius: Vilnius University, 2023. P. 397. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23605>
11. **УДОВИЦЬКИЙ В.В.**, Бессарабов В.І., Лісовий В.М., Лижнюк В.В., Шульженко І.О., Прамохін О.Є. Дослідження антиоксидантної активності діосміну у хімічній системі окиснення дофаміну. *Львівські хімічні читання - 2023: збірник наукових праць за матеріалами ХІХ Наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка, м. Львів, 29-31 травня 2023 року*. – Львів: Видавництво від А до Я, 2023. – С. 187. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23690>

12. Смішко Р.О., **Удовицький В.В.**, Лісовий В.М., Лижнюк В.В., Бегдай А.О., Бессарабов В.І., Гой А.М. Дослідження інгібуючих властивостей дезлоратадину при гідролізі новокаїну бутирилхолінестеразою. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers that were presented as part of the VI International Scientific and Practical Conference "KyivLvivPharma-2023. Pharmaceutical Technology and Pharmacology in Ensuring Active Longevity"* (November 16-18, 2023, Kyiv, Lviv) / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. – Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2023. – С. 175.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/27519>

13. **Удовицький, В.**, Древуш, В., Розумненко, М., Лижнюк, В., Лісовий, В., Кузьміна, Г., Бессарабов, В. Кінетичне дослідження інгібування рутином окиснення дофаміну. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції* (25 вересня 2024 р., м. Харків). Харків: НФаУ, С. 126.  
[https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/29734/1/Lisovyi\\_MCh\\_4.pdf](https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/29734/1/Lisovyi_MCh_4.pdf)

14. Бегдай А. О., Смішко Р. О., **Удовицький В. В.**, Лижнюк В. В., Лісовий В. М., Сив'юк О. О., Бессарабов В. І. (2024). Інгібування левоцетиризином процесу окиснення дофаміну. *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024): збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених, 19–21 березня 2024 року, м. Вінниця / Донецький національний університет імені Василя Стуса; редколегія: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.]. Вінниця. С. 29.*  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26203>

15. Сив'юк О.О., Повшедна І.О., Лижнюк В.В., **Удовицький В.В.**, Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І. Антиоксидантна активність рутину у хімічній системі автоокиснення адреналіну. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф.* (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2024. С. 344.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26315>

16. Iryna Povshedna, **Vladyslav Udovytskyi**, Iryna Pashchenko, Viktoriia Lyzhniuk, Vadym Lisovyi, Volodymyr Bessarabov, Andriy Goy. Comparative studies of the antioxidant properties of diosmin and quercetin in the model system of dopamine oxidation. *Open Readings 2024* : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius: Vilnius University, 2024. P. 296. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26885>

17. Сив'юк О., Розумненко М., **УДОВИЦЬКИЙ В.**, Лижнюк В., Лісовий В., Бессарабов В. (2025). Порівняльні дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину та його твердої дисперсної системи. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції* (7 листопада 2025 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 159.

18. **УДОВИЦЬКИЙ В.В.**, Лижнюк В.В., Михалець А.Р., Розумненко М.В., Лісовий В.М., Бессарабов В.І. (2026). Інгібування флороглюцинолом окиснення дофаміну: кінетичне дослідження в модельній *in vitro* системі. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 97-98.*

19. Сив'юк О.О., Лижнюк В.В., Даниленко І.О., **УДОВИЦЬКИЙ В.В.**, Лісовий В.М., Бессарабов В.І. (2026). Дослідження фотозахисних властивостей хлорофіл-каротинової пасти в синій зоні спектру. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in*

modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 140-141.

20. **Удoviцький В. В.**, Лижнюк В. В., Сив'юк О. О., Лісовий В. М., Бессарабов В. І., Гой А. М. (2026). Розробка фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням леводопи. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали XII Міжнародної науково-практичної конференції* (9 квітня 2026 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 145-147.

21. **Удoviцький В. В.**, Лижнюк В. В., Лісовий В. М., Розумненко М. В., Заєць В. В., Бессарабов В. І. Маркетингові дослідження асортименту лікарських засобів для фармакотерапії хвороби Паркінсона. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матер. XI Міжнар. наук.-практ. конференції (30 квітня 2026 р., м. Харків) / ред. кол.: А. А. Котвицька та ін. – Х.: НФаУ, 2026., с. 511-512. [https://socpharm.nuph.edu.ua/wp-content/blogs.dir/10/files/2026/06/sotsialna-farmatsiia\\_materialy-2026.pdf](https://socpharm.nuph.edu.ua/wp-content/blogs.dir/10/files/2026/06/sotsialna-farmatsiia_materialy-2026.pdf)

## ДОДАТОК Б

## Висновок комісії з питань етики та біоетики наукових досліджень

Міністерство освіти і науки України  
 КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ  
 КОМІСІЯ З ПИТАНЬ ЕТИКИ ТА БІОЕТИКИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ  
 м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2, 01011  
 e-mail: voloshina.im@knuvd.edu.ua

## ВИТЯГ

## з протоколу № 5

засідання комісії з питань етики та біоетики наукових досліджень  
 від «01» червня 2026 року

**ПРИСУТНІ:** доц. Волошина І.М., проф. Галавська Л.Є., проф. Іщенко О.В.,  
 доц. Роїк О.М., ас. Лісовий В.М.

**СЛУХАЛИ:** Волошину І. М. про надання висновку щодо дисертаційної роботи аспіранта четвертого року навчання кафедри промислової фармації КНУТД Удовицького Владислава Віталійовича на тему «Розроблення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона».

**УХВАЛИЛИ:** Комісія зазначила відсутність зауважень до виконаної дисертаційної роботи згідно міжнародного та національного законодавства з біоетики, оскільки усі процедури, пов'язані з біологічними об'єктами у науковій роботі Удовицького Владислава Віталійовича на тему «Розроблення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона» проведені з дотриманням стандартів академічної доброчесності, задокументовані та описані у звітних матеріалах досліджень. У роботі було використано тест HET-CAM, оскільки це визнана у світі альтернативна методика *in vitro/ex vivo*, яку використовують для оцінювання подразнювальної дії речовин на слизові оболонки. Згідно з європейськими нормами біоетики, пташиний ембріон на ранніх стадіях розвитку (до 14 доби) не вважається живою хребетною твариною у контексті біоетичних обмежень на експерименти. Затверджений протокол тестування (ICCVAM) дозволяє проводити дослідження без необхідності отримувати індивідуальний дозвіл на роботу з лабораторними тваринами від локальних біоетичних комітетів. Етичних порушень або фактів недоброчесного поведіння з біологічним матеріалом не виявлено. Відсутні будь-які випробування та дослідження на тваринах, органах людини, а також з залученням пацієнтів та здорових добровольців. Рішення прийнято одногосло.

Голова комісії з питань етики  
 та біоетики наукових досліджень,  
 канд. техн. наук, доцент



Ірина ВОЛОШИНА

Секретар комісії з питань етики  
 та біоетики наукових досліджень,  
 д-р філософії



Вадим ЛІСОВИЙ

## ДОДАТОК В

**Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження  
в діяльність АТ «Фармак»**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Технічний директор АТ «Фармак»

Андрій ГОЙ

« 18 » травня 2026 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів дисертаційного дослідження  
на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
Удовицького Владислава Віталійовича  
в діяльність АТ «Фармак»

1. **Назва пропозиції для впровадження:** спектрофотометрична методика визначення швидкості окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro*.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Удовицький В.В.
3. **Джерело інформації:**
  1. 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>
  2. Удовицький В.В., Смішко Р.О., Лижнюк В.В., Гой А.М., Бессарабов В.І. (2024). Вивчення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на швидкість окиснення дофаміну *in vitro*. *Фармацевтичний журнал*, (5), 86-96. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.07>
4. **Впроваджено:** в лабораторії відділу технологічної розробки АТ «Фармак».
5. **Термін впровадження:** II квартал 2026 року.
6. **Ефективність впровадження:** апробовано спектрофотометричну методику визначення швидкості окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro*. Вона дозволяє оцінити вплив активних фармацевтичних інгредієнтів на цей процес та визначити їхні антиоксидантні властивості. Розроблена та валідована спектрофотометрична методика визначення швидкості окиснення дофаміну в модельній хімічній системі, яка є одним з результатів дисертаційного дослідження Удовицького Владислава Віталійовича на здобуття наукового ступеня доктора філософії, впроваджена в процес розробки та дослідження лікарських засобів на АТ «Фармак».
7. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Начальник відділу технологічної розробки  
АТ «Фармак», д-р фарм. наук, проф.

Світлана ГУРЕСВА

« 18 » травня 2026 р.

## ДОДАТОК Г

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність  
 Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії  
 ім. Л.М. Литвиненка НАН України

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В. о. заступника директора з наукової роботи  
 Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії  
 ім. Л.М. Литвиненка НАН України,  
 доктор філософії з хімічних технологій та інженерії  
 Вадим ЛІСОВИЙ

«03» лютого 2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційного дослідження  
 на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
 Удовицького Владислава Віталійовича  
 в діяльність Інституту фізико-органічної хімії і  
 вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України

**1. Назва пропозиції для впровадження:** методика спектрофотометричного визначення кінетики окиснення дофаміну *in vitro* як модельної системи для оцінки антиоксидантних властивостей сполук.

**2. Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, 01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Удовицький В.В.

**3. Джерело інформації:**

1. **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>

2. **Удовицький В.В., Смішко Р.О., Лижнюк В.В., Гой А.М., Бессарабов В.І.** (2024). Вивчення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на швидкість окиснення дофаміну *in vitro*. *Фармацевтичний журнал*, (5), 86-96. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.07>

3. Iryna Povshedna, **Vladyslav Udovyt'skyi**, Iryna Pashchenko, Viktoriia Lyzhniuk, Vadym Lisovyi, Volodymyr Bessarabov, Andriy Goy. Comparative studies of the antioxidant properties of diosmin and quercetin in the model system of dopamine oxidation. *Open Readings 2024: 67<sup>th</sup> international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius: Vilnius University, 2024. P. 296.

**4. Впроваджено:** у лабораторії відділу спектрохімічних досліджень здійснено апробацію та впроваджено спектрофотометричну методику дослідження кінетики окиснення дофаміну *in vitro*, яка використовується для вивчення антиоксидантної активності сполук.

**5. Термін впровадження:** I квартал 2026 року.

**6. Ефективність впровадження:** спектрофотометрична методика визначення швидкості окиснення дофаміну *in vitro* в модельній хімічній системі, розроблена в межах дисертаційного дослідження Удовицького Владислава Віталійовича на здобуття ступеня доктора філософії, успішно апробована в умовах наукової лабораторії. Методика має належний рівень відтворюваності, точності та практичної придатності, що забезпечило її ефективне застосування у науково-дослідній діяльності з метою визначення та порівняльної оцінки антиоксидантної активності різних сполук.

**7. Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження  
 Завідувач відділу спектрохімічних  
 досліджень ІнФОВ НАН України,  
 канд. хім. наук, с.н.с.  
 «03» лютого 2026 р.



Андрій РЕДЬКО

## ДОДАТОК Д

**Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження  
в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації КНУТД**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової та міжнародної діяльності  
Київського національного університету  
технологій та дизайну

проф.  Людмила ГАНУШАК-СФІМЕНКО

«17» 03 2026 р.



## АКТ

впровадження результатів дисертаційного дослідження  
на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
Удовицького Владислава Віталійовича  
в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації  
Київського національного університету технологій та дизайну

- Назва пропозиції для впровадження:** сучасні технології фармацевтичних композицій з пролонгованою дією на основі полімерного носія полі(лактид-ко-гліколіду).
- Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Удовицький В.В.
- Джерело інформації:** Лижнюк, В., Удовицький, В. (2026). Сучасні тенденції та перспективи розробки фармацевтичних композицій пролонгованої дії на основі полі(лактид-ко-гліколіду): огляд літератури. *Annals of Mechnikov's Institute*, (1), 10–23. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18888711>
- Впроваджено:** у курси лекцій та матеріали практичних занять з дисципліни «Промислова технологія виробництва лікарських засобів» для здобувачів вищої освіти, які навчаються на кафедрі промислової фармації КНУТД за освітньо-професійною програмою «Промислова фармація».
- Термін впровадження:** I квартал 2026 року.
- Ефективність впровадження:** поглиблено знання здобувачів вищої освіти кафедри промислової фармації щодо сучасних технологій новітніх фармацевтичних композицій на основі біодеградуючого полімерного носія полі(лактид-ко-гліколіду), які забезпечують контрольоване та пролонговане вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів.
- Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Т.в.о. завідувача кафедри промислової фармації

д-р техн. наук, професор

«17» березня 2026 р.



Олена ІЩЕНКО