

РЕЦЕНЗІЯ
на дисертаційну роботу

Семенової Ксенії Миколаївни на тему «Розробка складу та стандартизація технології комбінованого ін'єкційного препарату з гіалуроновою кислотою», представлену до спеціалізованої вченої ради
ДФ 64.605.069

у Національному фармацевтичному університеті
для розгляду та проведення офіційного захисту на здобуття ступеня
доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю,
226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертації. В останні роки велику увагу приділяють методам омолодження, які позбавлять від необхідності проведення пластичних операцій та їх важких наслідків через роки. Це процедура мезотерапії – комплекс методів впливу на шкіру та шари сполучної тканини для омолодження та розгладження зморшок і інших проблем шкіри, який застосовується для обличчя, а також для тіла. Ін'єкції «краси» вирішують безліч завдань терапевтичної медицини і косметології, що підтверджується численними позитивними відгуками. Залежно від суті проблеми, лікар обирає оптимальну процедуру, сам ін'єкційний препарат та техніку виконання.

Мезотерапія відома як ін'єкційна терапія – внутрішньошкірне введення препаратів, що містять ГК, вітаміни, мікроелементи, амінокислоти, флавоноїди, пептиди тощо, за допомогою ультратонких голок або безін'єкційним введенням.

Аналіз фармацевтичного ринку України дозволяє стверджувати, що серед препаратів для мезотерапії відсутні ін'єкційні лікарські форми із вказаним комбінованим складом. Це є досить значним недоліком, оскільки використання даного типу комбінації значно розширює перелік потенційно-придатних патологічних станів.

Своєчасним рішення є пропозиція поєднати в одному лікарському засобі досить відомі субстанції – гіалуронову кислоту, дигідрокварцетин та L-аргінін. Завдяки своїй комплексній дії, подібна комбінація речовин може бути цікавою альтернативою вже наявним на ринку препаратам.

Також використання розробленої лікарської форми основи дозволить підвищити біодоступність активних фармацевтичних інгредієнтів.

Отже, виробництво нових комбінованих ін'єкційних ЛЗ на основі обраних біологічно активних речовин (БАР) дозволить поповнити асортимент засобів для застосування в медицині та косметології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у межах запланованої науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер держреєстрації 0114U000945) та «Наукове та експериментальне обґрунтування складу і стандартизація технології рідких лікарських засобів для парентерального та орального застосування» (номер держреєстрації 0118U000096).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію одержання стабільного комбінованого ін'єкційного препарату на основі натрію гіалуронату, дигідрокварцетину та L-аргініну.

Вивчено стабільність ін'єкційного розчину в ампулах та переднаповнених шприцах по 2 мл під умовною назвою «Хіаларікс». Визначено склад допоміжних речовин, які забезпечують стабільність водних розчинів протягом терміну зберігання – 2 років.

Розроблено та валідовано сучасні методики ідентифікації, кількісного визначення діючих речовин в ін'єкційному розчині. Розроблено проєкт МКЯ.

Результатами токсикологічних досліджень підтверджена нешкідливість препарату. Проведене дослідження *in vitro* активності комбінованих розчинів

щодо впливу на процеси зсідання крові та встановлено, що найбільш виражено на гемостаз впливає комбінований розчин «Хіаларікс».

Наукова новизна складу та технології виробництва комбінованого ін'єкційного препарату «Хіаларікс» захищена патентом України на корисну модель № 1349923 та патентом України на винахід № 124473 «Антиоксидантна композиція для ін'єкцій».

Практичне значення одержаних результатів.

У результаті проведених досліджень вперше створено комбінований ін'єкційний препарат на основі натрію гіалуронату з важкорозчинною субстанцією біофлавоноїда ДГК та солі L-аргініну натрію сукцинату з вдало підібраними допоміжними речовинами, що забезпечують його стабільність.

Уперше в Україні створені та впроваджені у виробництво вітчизняні технології одержання комбінованого ін'єкційного препарату в двох видах первинного пакування: скляних ампулах по 2 мл та переднаповнених шприцах по 2 мл.

Із використанням комплексу сучасних методів розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин в препараті. Розроблено та стандартизовано аналітичну (проекти МКЯ) та технологічну документацію на розчин «Хіаларікс».

Вперше нова технологія виробництва в різному виді пакування (скляні ампули по 2 мл, акт впровадження 21.12.2022 р.) апробована на ТОВ «Юрія-фарм» м. Черкаси та скляні шприци по 2 мл, акт впровадження 16.12.2022 р.) апробована на дільниці Центру персоналізованої фармації «Хемотека», м. Черкаси.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр ряду вищих навчальних закладів України: аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, фармацевтичних дисциплін

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», технології ліків Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором здійснено самостійний аналіз за тематикою дисертаційної роботи. Дисертантом виконано великий об'єм експериментальних досліджень та статистично-узагальнено отримані результати. Отримані дані чітко та логічно викладені в розділах дисертації.

Разом із науковим керівником здійснено постановку мети та завдань роботи, обговорено отримані результати. У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, із них 3 статті у наукових фахових виданнях, 1 патент на винахід, 1 патент на корисну модель, 1 монографія, 5 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дана дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог МОН України. Робота складається із 164 сторінок машинописного тексту. Має вступ, огляд літератури, 5 розділів експериментальних досліджень, загальні висновки, список використаних джерел літератури, додатки.

Вступ висвітлює актуальність проведеної роботи, основну мету і завдання. Також містить наукову новизну і практичне значення одержаних теоретичних і експериментальних результатів.

Розділ 1 містить аналіз літературних джерел інформації щодо перспективи застосування ін'єкційної композиції гіалуронової кислоти, дигідрокверцетину та L-аргініну як ефективного біорепаунту в косметологічній практиці основних підходів до фармакотерапії зазначених патологій. Наводиться доцільність використання вказаних активних фармацевтичних інгредієнтів у розробці лікарських форм при проведенні мезотерапії та обґрунтовується доцільність створення саме ін'єкційних лікарських форм.

Розділ 2 містить послідовно розроблений алгоритм фармацевтичної розробки ін'єкційних лікарських засобів з дегідрокверцетином, гіалуроновою кислотою та L-аргініном. Надана характеристика об'єктів та методів, які використані в ході виконання дисертаційної роботи.

У **розділі 3** наведено результати дослідження фізико-хімічних та технологічних властивостей діючих речовин. Доведено доцільність введення антиоксиданту до складу розробленого лікарського препарату.

Проведені розрахунки його осмоляності та вивчено вплив порядку введення компонентів у розчин, часового і температурного режимів на стабільність лікарського засобу. Розроблено оптимальну технологію лікарського препарат за допомогою комплексу технологічних, фізико-хімічних досліджень.

Розділ 4 Наведено результати дослідження розробки і стандартизації технології одержання лікарського засобу «Хіаларікс». Обрано оптимальні умови фільтрування, стерилізації та валідовано технологічний процес.».

Розділ 5 містить результати розробки методики якісного та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у складі препарату. результати дослідження стабільності за розробленими показниками. Показано наявність специфічної дії в розробленому лікарському засобі. Встановлено відсутність токсичності нового препарату.

Зауваження і пропозиції. Дисертаційну роботу Семенової Ксенії Миколаївни у цілому оцінюю позитивно та відзначаю її актуальність та практичну значущість. Принципових зауважень до змісту немає, однак є певні пропозиції:

1. На мою думку, необхідно більш детально обґрунтувати температуру солеутворення та показати актуальність обраного режиму.

2. Для наочності бажано показати дослідження сумісності активних фармацевтичних інгредієнтів у розробленому комбінованому лікарському засобі.

3. У розділі 5 перед, на мою думку, при виконанні роботи з визначення гострої токсичності препарату «Хіаларікс» бажано проводити дослідження на культурі клітин людини *in vitro*, а не на тваринах.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертантка відповіла на такі запитання:

1. При розробці складу комбінованого лікарського засобу Ви вводили до складу полімерну речовину - полівінілпіролідон. За якими параметрами ви зупинилися саме на ній?
2. Який метод Ви використовували при контролі ін'єкційного розчину в ампулах за показником «механічні включення» ?

Висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Семенова Ксенія Миколаївна «Розробка складу та стандартизація технології комбінованого ін'єкційного препарату з гіалуроновою кислотою», є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано науково-обґрунтовані експериментальні результати, що відповідають вимогам щодо розроблення складу та технології комбінованого лікарського засобу. Робота має важливе значення для розвитку фармацевтичної практики та науки. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем упровадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, Семенова Ксенія Миколаївна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії

з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Доцент закладу вищої освіти
кафедри аптечної технології ліків

Національного фармацевтичного університету,

кандидат фармацевтичних наук, доцент



Марина БУРЯК

Підпис доц. ЗВО Буряк М.В. засвідчую:

Начальник відділу кадрів



Орина ПРИСІЧ