

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 22 – «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 226 – «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. Розробка нових вітчизняних високоефективних лікарських засобів (ЛЗ) для процедури «мезотерапія» в останні роки набуває все більшого актуального значення для науково-доказової медицини та практичної косметології. Препарати, що вводять ін'єкційним способом здатні руйнувати шкірний покрив та майже завжди супроводжуються відчуттям болю і дискомфорту для пацієнта. Крім того, завжди є ризик виникнення емболії чи інших постпатологічних проявів, що нерідко призводить до інвалідизації та втрати працездатності осіб, яким проводять процедуру мезотерапії. У зв'язку з цим, питання пов'язані з безпекою та комфортом введення ін'єкційних розчинів, зокрема в ділянках губ та лиця набувають особливого значення для практичної медицини, фармації та косметології.

Особливу увагу у цьому відношенні привертає несольфатований глікозаміноглікан – *гіалуронова кислота (ГК)*, що входить до складу сполучної, епітеліальної та нервової тканини, здатна утримувати вологу та є одним із головних компонентів міжклітинного простору.

Крім того, в останні роки спостерігається значний інтерес фахівців фармації та виробників ЛЗ до створення та просування на вітчизняний фармацевтичний ринок комбінованих ЛЗ, здатних поєднувати два або більше активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) в одній лікарській формі, що в свою чергу

пояснюється значними перевагами комбінованих ЛЗ у порівнянні з монопрепаратами, зокрема порівняно прискореним настанням терапевтичної дії, відносно вищою безпечністю та переносимістю з використанням більш низьких доз однієї або декількох діючих речовин, а також зручністю їх до застосування.

До таких речовин слід віднести *дигідрокверцетин (ДГК)*, який здатний нейтралізувати підвищений рівень токсичних для організму вільних радикалів, захищаючи від деструкції клітинні мембрани та зменшити шкідливі наслідки оксидативного стресу. Дана сполука проявляє протизапальну та протиалергенну дію, зміцнює судини і капіляри, відновлює сполучну тканину, покращує мікроциркуляцію крові та перешкоджає утворенню тромбів, а його антиоксидантна дія в разі перевищує активність вітамінів Е, С, β -каротину, токоферолу та інших природних оксидантів. На основі *ДГК* створено ряд ЛЗ та дієтичних добавок, ефективність яких підтверджена доклінічними та клінічними випробуваннями.

На сьогоднішній день окремої уваги у виробництві ЛЗ для застосування в косметологічній практиці також заслуговує умовно незамінна амінокислота – *аргінін*, яка приймає участь в синтезі білків та інших БАР (біологічно активних речовин), зокрема орнітину, проліну, поліаміну, креатину тощо. За даними наукових джерел літератури, частина *L-аргінину*, яка не піддається метаболізму печінкою є субстратом для синтезу оксиду азоту (NO), основна роль якого полягає в підтримці судинного гомеостазу, регуляції оксидантних процесів та блокаді агрегації тромбоцитів за рахунок здатності проявляти фібринолітичний ефект.

У зв'язку з цим, створення комбінованого ін'єкційного препарату на основі *ГК* та її солей, природного антиоксиданту *ДГК* та амінокислоти – *L-аргінину* набуває актуального значення і є перспективним напрямком розвитку мезотерапії та практичної косметології в цілому.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темами: «Розробка

складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945), «Наукове та експериментальне обґрунтування складу і стандартизація технології рідких лікарських засобів для парентерального та орального застосування» (№ державної реєстрації 0118U000096) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Наукова новизна одержаних результатів. Автором дисертації уперше теоретично обґрунтовано склад та експериментально розроблено технологію одержання комбінованого ін'єкційного препарату на основі *натрію гіалуронату*, *дигідрокверцетину* та *L-аргініну*.

Досліджено показники стабільності ін'єкційного розчину під умовною назвою «Хіаларікс» в ампулах та переднаповнених шприцах по 2 мл. Обґрунтовано склад та кількісний вміст допоміжних речовин, що забезпечують стабільність водних розчинів протягом встановленого терміну зберігання – 2 роки. Запропоновано сучасні аналітичні методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту АФІ в досліджуваному розчині для ін'єкцій, проведено їх валідацію та розроблено проєкт методик контролю якості (МКЯ) на ЛЗ «Хіаларікс».

За результатами проведених доклінічних випробувань підтверджено нешкідливість розробленого ЛЗ. Проведеними випробуваннями *in vitro* щодо впливу на процеси зсідання крові досліджуваних розчинів встановлено, що найбільш виражений вплив на гомеостаз проявляє комбінований розчин «Хіаларікс».

Наукова новизна запропонованого здобувачкою 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. На основі проведених комплексних фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних та доклінічних фармакологічних досліджень розроблено новий оригінальний ін'єкційний

лікарський засіб на основі натрію гіалуронату у комбінації з важкорозчинною субстанцією – біофлавоноїдом *дигідрокверцетином* та сіллю *L-аргініну натрію сукцинату* з дозволеними до медичного призначення допоміжними речовинами, що забезпечують їх стабільність протягом встановленого терміну зберігання.

З використанням комплексу сучасних методів аналізу запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ в досліджуваному препараті. Розроблено проекти МКЯ та технологічного регламенту (ТР) на розчин для ін'єкцій «Хіаларікс».

Для вітчизняної фармацевтичної промисловості запропоновано та впроваджено у виробництво технології одержання комбінованого ін'єкційного препарату в 2-х видах первинного пакування: скляних ампулах та в попередньо наповнених шприцах по 2 мл, що підтверджено відповідними актами впровадження від ТОВ «Юрія-фарм», м. Черкаси (акт впровадження від 21.12.2022 р.) та аптеки № 2 «Хемотека», ПП «Інфузія», м. Черкаси (акт впровадження від 16.12.2022 р.). Основні фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес низки кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю (4 акти впровадження).

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, з яких: 3 статті – у вітчизняних наукових фахових виданнях, що відносяться до категорії «Б» низки Наказів МОН України, 2 патенти України, з яких 1 – на корисну модель і 1 – патент на винахід, 1 монографія та 5 тез доповідей, опублікованих в збірниках науково-практичних конференцій різного рівня, у тому числі й з міжнародною участю.

Публікації здобувачки в повній мірі відображають суть роботи та одержані результати дисертаційного дослідження.

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, розділу, що містить відомості про вибір загальної методології досліджень, об'єкти та

методи досліджень, трьох розділів із результатами експериментальних досліджень, висновків, додатків і списку використаних літературних джерел. Дисертація викладена на 164 сторінках.

Результати експериментальних досліджень проілюстровані 34 таблицями та 21 рисунком. Бібліографія містить 135 джерел літератури, з них 21 кирилицею та 124 латиницею.

Перший розділ «Перспективи застосування ін'єкційної композиції гіалуронової кислоти, дигідрокверцетину та L-аргініну як ефективного біорепаранту в косметологічній практиці (Огляд літератури)» присвячений узагальненню літературних даних щодо сучасного стану застосування ін'єкційних препаратів на основі гіалуронової кислоти для застосування в медицині та косметології при проведенні процедури «мезотерапія».

Авторкою проаналізовано та узагальнено дані наукових джерел літератури щодо застосування комбінованих біорепарантів у косметологічній практиці; наведено інформацію про роль високомолекулярної та низькомолекулярної гіалуронової кислоти при біологічному контролі процесів запалення, репарації та регенерації шкіри; висвітлено клініко-фармакологічну ефективність ДГК, як природного антиоксиданту; окреслено роль L-аргініну в утворенні оксиду азоту і регуляції капілярів.

У другому розділі «Об'єкти і методи досліджень» наведено загальну методологію проведення досліджень щодо створення комбінованого ін'єкційного препарату на основі ГК, ДГК та L-аргініну.

Запропоновано алгоритм проведення досліджень та методологію фармацевтичної розробки для комбінованого ін'єкційного препарату «Хіаларікс». Представлено характеристику АФІ (гіалуронової кислоти, дигідрокверцетину та L-аргініну) та сучасних допоміжних речовин, що були використані при проведенні розробки даного ін'єкційного ЛЗ.

Запропоновано методики аналізу вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей АФІ з метою встановлення їх взаємосумісності та наведено умови їх проведення.

Проаналізовано та узагальнено сучасні вимоги щодо створення комбінованих ін'єкційних препаратів з урахуванням вимог ДФУ, обгрунтовано вибір методів дослідження для оцінки якості розроблюваних ЛЗ.

Використання в роботі запланованих досліджень повністю відповідають поставленій меті та завданням дисертаційного дослідження та підкреслюють високий науковий рівень дисертаційної роботи в цілому.

У третьому розділі «Теоретичне й експериментальне обгрунтування складу комбінованого ін'єкційного лікарського засобу» представлено дослідження щодо вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей АФІ, обгрунтовано порядок їх введення до складу розроблюваного ін'єкційного ЛЗ засобу, обгрунтовано вибір антиоксиданту для стабілізації розчину та доцільності введення кислоти бурштинової до складу запропонованої лікарської форми. Проведено розрахунки осмолярності розробленого розчину для ін'єкцій під умовною назвою «Хіаларікс». Запропоновано раціональну технологію виготовлення комбінованого ін'єкційного лікарського засобу, вивчено вплив АФІ на порядок їх введення до складу розчину, обгрунтовано температурні режими та тривалості перемішування, що впливають на стабільність розробленого ін'єкційного препарату.

Четвертий розділ «Розробка і стандартизація технології одержання лікарського засобу «Хіаларікс» присвячений експериментальним дослідженням з розробки і стандартизації технології одержання ін'єкційного ЛЗ «Хіаларікс», на основі ГК, ДГК та L-аргініну. Досліджено технологічні параметри щодо виготовлення ін'єкційного розчину, здійснено підбір оптимального фільтруючого матеріалу для комбінованого розчину «Хіаларікс», зокрема фільтруючих мембран з нейлону марки «Ultrapor N66» та полієфірсульфону «Prorog Res»; вивчено вплив первинного пакування на показники якості розробленого препарату; досліджено режими стерилізації ін'єкційного розчину; представлено опис технологічного процесу виготовлення комбінованого ЛЗ «Хіаларікс», розчину для ін'єкцій по 2 мл в ампулах, встановлено критичні стадії його виробництва та проведено валідацію технологічного процесу.

Розроблено проекти технологічного регламенту та методів контролю якості на лікарський засіб «Хіаларікс», розчин для ін'єкцій.

У п'ятому розділі «Контроль якості лікарського засобу та дослідження специфічної дії та нешкідливості комбінованого ін'єкційного препарату «Хіаларікс» представлено результати аналізу контролю якості та досліджень специфічної активності комбінованого розчину для ін'єкцій «Хіаларікс». Розроблено та валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ в комбінованому ін'єкційному препараті, досліджено його стабільність в процесі зберігання та встановлено термін придатності протягом 2-х років при температурі 25 ± 2 °C та відносній вологості 60 ± 5 %. За результатами дослідження специфічної фармакологічної дії встановлено, що досліджуваний розчин для ін'єкцій не проявляє алергізувальні властивості на організм та проявляє виражену активність на гемостаз.

Особистий внесок здобувача. *Семеновою К. М.* проаналізовано та узагальнено дані сучасних наукових джерел літератури за темою дослідження. Дисертантом разом із науковим керівником визначено мету, завдання та обґрунтовано загальну методологію досліджень.

Здобувачкою проведено комплексні експериментальні випробування, зокрема досліджено фізико-хімічні властивості АФІ, встановлено критичні показники якості, що є важливим фактором при виробництві ін'єкційних розчинів; розроблено та стандартизовано склад та технологію одержання ін'єкційного розчину, на який розроблено відповідну НД (проекти ТР та МКЯ).

Експериментально напрацьовано зразки розчинів для аналітичних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних випробувань; проаналізовано, систематизовано та узагальнено результати експериментальних досліджень; напрацьовано зразки для апробації технології їх виробництва в промислових умовах у 2-х видах пакування та дослідження їх стабільності.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві з проф. Алмакаєвою Л. Г. та науковим керівником – Алмакаєвим М. С., дисертанту належать основний зміст виконаних експериментальних досліджень та зазначені у роботі

одержані результати, які разом з постановкою мети і завдань досліджень обговорено з науковим керівником. Науково-прикладні та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, автором отримано самостійно.

Актуальність даної теми для сучасної практичної медицини, фармації та косметології не викликає сумніву, а наведені результати і висновки проведених досліджень деталізовані та логічно витікають із поставлених завдань. Текст дисертаційної роботи викладений з дотриманням наукового стилю, в якому відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу **Семенової Ксенії Миколаївни** в цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, вважаю за необхідне висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У першому розділі пункти 2.1.1 та 2.1.4 доцільно було б об'єднати, оскільки в обох розділах відображена інформація щодо біологічної ролі гіалуронової кислоти, а представлення даного матеріалу в такому вигляді дещо перевантажує перший розділ в цілому.

2. У розділі 2 при описі допоміжних речовин, що були використані в роботі, доцільно було б навести посилання на відповідні нормативні документи.

3. У розділі 4, на блок-схемі технологічного процесу виробництва препарату «Хіаларікс», розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах, доцільно було б більш детально обґрунтувати та конкретизувати критичні параметри технологічного процесу та їх значення.

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

1. В якому фізичному стані знаходиться середньомолекулярна сполука натрію гіалуронат в ін'єкційних препаратах, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку. Як відрізняється її фізичний стан від високо- та низькомолекулярних препаратів-аналогів, та який фізіологічний вплив вона чинить на організм?

2. Чим обґрунтований вибір концентрації натрію гіалуронату на рівні 1 % при дослідженні його розчинності у воді для ін'єкцій?

Однак, відмічені вище зауваження та пропозиції не мають значного впливу на загальну високу оцінку виконаної роботи і не принижують її наукової та практичної цінності.

Висновок.

Дисертаційна робота *Семенової Ксенії Миколаївни* на тему «*Розробка складу та стандартизація технології комбінованого ін'єкційного препарату з гіалуроновою кислотою*», є самостійною працею та завершеним науковим дослідженням. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем впровадження одержаних результатів, їх новизною та практичним значенням дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої 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:

Завідувач кафедри промислової фармації та економіки
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор

 Олег ШПИЧАК

Підпис д. фарм. н., проф. *Олега ШПИЧАКА* засвідчую:
Начальник відділу кадрів НФаУ

 Орина ПРИСІЧ