

К. М. Семенова¹, Л. Г. Алмакаєва²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Ужгородський національний університет, Україна

Обґрунтування цільового профілю якості та оцінювання ризиків для розробки комбінованого препарату для ін'єкцій

Мета роботи – обґрунтувати цільовий профіль якості для планування розробки комбінованого препарату для ін'єкцій на основі гіалуронату натрію (ГН) та дигідрокверцетину (ДГК) з розширеним спектром специфічної активності, а також визначити фактори ризику, що впливають на якість комбінованого лікарського препарату для ін'єкцій на етапі фармацевтичної розробки (ФР).

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) ГН, ДГК та лікарський препарат (ЛП) у формі розчину для ін'єкцій на їх основі, а також потенційні фактори ризику, що впливають на якість препарату. Цільовий профіль якості продукту (QTPP) розроблено на підставі огляду та аналізу наукової літератури, матеріалів Державного реєстру лікарських засобів України, фармакопей провідних країн світу, статей наукових фахових видань. Для аналізу потенційних факторів ризику на етапі ФР препарату для ін'єкцій використано діаграму Ісікави.

Результати та їх обговорення. Застосування наукових підходів до аналізу наукових матеріалів різних інформаційних джерел щодо комбінованої терапії препаратами з лікарськими речовинами різноспрямованої дії та наявності інформації про парентеральні лікарські засоби (ПЛЗ) дозволило спланувати цільовий профіль якості для розробки комбінованого ін'єкційного препарату для інтрадермального введення. З метою виявлення найбільш небезпечних факторів, що впливають на якість препарату, проведено причинно-наслідковий аналіз цих факторів на етапі ФР комбінованого ЛП та побудовано діаграму Ісікави.

Висновки. Розроблено цільовий профіль якості препарату (QTPP). Визначено очікуваний набір показників якості, що в ідеалі забезпечуватиме необхідну якість ЛП з урахуванням його безпеки та ефективності. На основі методології оцінювання ризиків побудовано діаграму Ісікави для комбінованого ін'єкційного ЛП. Виявлено потенційні ризики, пов'язані з якістю діючих речовин (ДР) і допоміжних речовин, первинного пакування, умовами виробництва, контролем якості препарату, технологічним процесом, що впливає на якість комбінованого ін'єкційного ЛП, та причини, які призводять до відхилення від цих показників. Побудовану діаграму буде використано як базу для загального оцінювання ризиків для якості на стадії ФР препарату.

Ключові слова: гіалуронат натрію; дигідрокверцетин; цільовий профіль якості препарату; діаграми Ісікави

К. М. Semenova¹, L. Almakaieva²

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² Uzhhorod National University, Ukraine

Substantiation of the target quality profile and risk assessment in the development of a combined drug for injection

Aim. To substantiate the target quality profile for planning the development of a combined drug for injection based on sodium hyaluronate (SH) and dihydroquercetin (DHQ) with an expanded spectrum of the specific activity, as well as to determine the risk factors affecting the quality of the combined drug for injections at the stage of pharmaceutical development (PD).

Materials and methods. The study objects were the active pharmaceutical ingredients (API) of SH, DHQ and a drug in the form of a solution for injection based on them, as well as potential risk factors affecting the quality of the product. The target product quality profile (QTPP) was developed based on the review and analysis of scientific literature, materials of the State Register of Medicines of Ukraine, pharmacopoeias of the leading countries of the world, articles of scientific publications. The Ishikawa diagram was used to analyze potential risk factors for a drug for injection at the stage of PD.

Results and discussion. The application of scientific approaches to the analysis of scientific materials from various information sources on combination therapy with drugs with multidirectional medicinal substances and the availability of information on parenteral medicines (PM) allowed us to plan a QTPP for the development of a combined drug for injection for intradermal administration. In order to identify the most dangerous factors affecting the quality of the drug, the causal analysis of these factors at the PD stage of the combined drug for injection was carried out, and an Ishikawa diagram was constructed.

Conclusions. The QTPP has been developed. The expected set of quality indicators that would ideally be achieved to ensure the required quality of the drug has been determined taking into account its safety and efficacy. Based on the risk assessment methodology, the Ishikawa diagram for a combined drug for injection has been constructed; potential risks associated with the quality of active ingredients (AI) and excipients, quality of primary packaging, production conditions, quality control of the drug, the technological process affecting the quality of the combined drug for injection and the causes leading to deviations from these indicators have been identified. This diagram is used as a baseline for the overall assessment of quality risks at the stage of drug development.

Key words: sodium hyaluronate; dihydroquercetin; target drug quality profile; Ishikawa diagrams

К. Н. Семенова¹, Л. Г. Алмакаева²

¹Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

²Ужгородский национальный университет, Украина

Обоснование целевого профиля качества и оценка рисков при разработке комбинированного препарата для инъекций

Цель работы – обосновать целевой профиль качества для планирования разработки комбинированного препарата для инъекций на основе гиалуроната натрия (ГН) и дигидрохверцетина (ДГК) с расширенным спектром специфической активности, а также определить факторы риска, оказывающие влияние на качество комбинированного ЛП для инъекций на этапе фармацевтической разработки (ФР).

Материалы и методы. Объектами исследования были активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) ГН, ДГК и лекарственный препарат (ЛП) в форме раствора для инъекций на их основе, а также потенциальные факторы риска, влияющие на качество препарата. Целевой профиль качества продукта (QTPP) разработан на основании обзора и анализа научной литературы, материалов Государственного реестра лекарственных средств Украины, фармакопей ведущих стран мира, статей научных изданий. Для анализа потенциальных факторов риска на этапе ФР препарата для инъекций использована диаграмма Исикавы.

Результаты и их обсуждение. Применение научных подходов к анализу научных материалов различных информационных источников по комбинированной терапии препаратами с лекарственными веществами разнонаправленного действия и наличия информации о парентеральных лекарственных средствах (ПЛС) позволило спланировать целевой профиль качества для разработки комбинированного инъекционного препарата для интрадермального введения. С целью выявления наиболее опасных факторов, влияющих на качество препарата, проведен причинно-следственный анализ этих факторов на этапе ФР комбинированного ЛП для инъекций и построена диаграмма Исикавы.

Выводы. Разработан целевой профиль качества препарата (QTPP). Определен ожидаемый набор показателей качества, который в идеале будет обеспечивать необходимое качество лекарственного препарата (ЛП) с учетом его безопасности и эффективности. На основе методологии оценки рисков построена диаграмма Исикавы для комбинированного ЛП для инъекций, выявлены потенциальные риски, связанные с качеством действующих веществ (ДР) и вспомогательных веществ, первичной упаковки, условиями производства, контролем качества препарата, технологическим процессом, влияющим на качество комбинированного ЛП для инъекций, и причины, приводящие к отклонению от этих показателей. Предложенная диаграмма будет использоваться как базовая для общей оценки рисков качества на стадии ФР препарата.

Ключевые слова: гиалуронат натрия; дигидрохверцетин; целевой профиль качества препарата; диаграммы Исикавы

Вступ. Якість поряд з ефективністю та безпекою є ключовою характеристикою лікарського препарату. Тому важливо в рамках ФР закладати основи для отримання якісного препарату та досягнення його бажаних параметрів. Одним з інструментів, що застосовують для цього, є системний підхід до розробки, який починається із заздалегідь визначених цілей і фокусує увагу на розумінні продукту й процесу, а також на управлінні процесом, заснованому на надійних наукових даних та управлінні ризиками для якості [1-3].

Ключовим елементом фармацевтичної розробки ЛП є визначення цільового профілю якості (quality target product profile – QTPP) – очікуваного набору показників якості ЛП, який в ідеалі забезпечуватиме необхідну якість ЛП з урахуванням його безпеки та ефективності [1, 2].

Цільовий профіль якості формує основу для планування розробки ЛП, для глибокого розуміння препарату, а також процесу його виробництва. Він охоплює такі аспекти, як передбачуване застосування у клінічних умовах, безпеку та ефективність з урахуванням шляху введення, лікарської форми, біодоступності, сили дії, критеріїв якості та стабільності [1-3].

Останніми роками в індустрії краси йде конкурентна боротьба за прогресивні препарати для біоревіталізації. Це препарати на основі гіалуронової кислоти (ГК), що їх застосовують для ін'єкційних процедур омолодження шкіри та усунення естетичних

дефектів. До складу таких препаратів можуть входити вітаміни, пептиди, мікроелементи, нуклеотиди, флавоноїди. Ці препарати використовують для профілактики раннього в'янення та старіння шкіри, корекції зморшок, нівелювання пігментних плям, додаткової гідратації дерми. На ринку наявні препарати з доведеним клінічним ефектом та багатим досвідом застосування (Hyalual N&S, Швейцарія, Україна; Jalupro, Італія; Ial-system, Італія; Juviderm hydrate, США; Meso Wharton P199, США; Teosyal meso, Швейцарія; Leistern Welle Vasis, Німеччина тощо) [4].

Композиція, розроблювана на основі ГН і ДГК, передбачає посилення захисних функцій шкіри, запобігання втраті вологи, зміцнення судин ендотелію, нейтралізацію активних форм кисню (активних радикалів). Розширення капілярного русла за допомогою ДГК сприяє прискоренню відтоку ексудату від гематом, а отже, посилюється регенеративна функція і зменшується ризик некрозу тканин. Композиція має виражену протизгортальну активність [5, 6].

ФР комбінованого ЛП для ін'єкцій на основі ГН та ДГК передбачає також загальне оцінювання ризиків, виражене у взаємозв'язку якості ЛП та якості сировини й матеріалів, первинного пакування, умов і параметрів процесу виробництва.

Мета пропонованої роботи полягала у визначенні цільового профілю якості для планування розробки комбінованого ЛП для ін'єкцій на основі ГН та ДГК з розширеним спектром специфічної активності,

а також у визначенні факторів, що впливають на якість комбінованого ЛП для ін'єкцій на етапі ФР.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були активні фармацевтичні інгредієнти ГН та ДГК і ЛП у формі розчину для ін'єкцій на їх основі, а також потенційні фактори ризику, що впливають на якість препарату (умови виробництва, якість сировини, сумісність ДР та допоміжних речовин, матеріал скла ампул та якість підготовки первинного пакування, контроль якості препарату, режими приготування, фільтрації розчину, наповнення та запаювання ампул, пакування і маркування готового продукту).

У роботі використано наукові методи: пошук, огляд та аналіз наукової літератури щодо даних, необхідних для визначення цільового профілю якості для розробки комбінованого препарату для ін'єкцій на основі ГН та ДГК [1]. У дослідженнях використовували матеріали Державного реєстру лікарських засобів України [7], фармакопей провідних країн світу [8-10], статей наукових фахових видань [11, 12]. Для аналізу потенційних факторів ризику на етапі ФР препарату для ін'єкцій побудовано діаграму Ісікави [13].

Результати та їх обговорення. Обґрунтування цільового профілю якості комбінованого ЛП для ін'єкцій на основі ГН та ДГК проведено для всіх аспектів, рекомендованих Настановою СТН МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8) [1], з урахуванням особливостей лікарської форми – ін'єкційного розчину для інтрадермального введення, і викладено послідовно, а саме: передбачуване застосування у клінічних умовах, шлях введення, лікарська форма, системи доставляння; сила дії дози; система контейнер/закупорювальний засіб; критерії якості лікарського препарату, відповідні призначеній для розміщення на ринку продукції.

Передбачуване застосування у клінічних умовах, шлях введення, лікарська форма, системи доставляння.

Розроблювана композиція містить АФІ ГН та ДГК. Флавоноїд ДГК проявляє свої терапевтичні ефекти як антиоксидант, чинить також важливу специфічну фармакологічну дію під час лікування постпроцедурних ускладнень різної тяжкості, зокрема гематом. ДГК поновлює ендотелій судин [5, 14].

ГК – єдиний глікозаміноглікан, який в організмі існує у вільному, ковалентно не зв'язаному з іншими біополімерами стані і є одним з основних компонентів міжклітинного матриксу дерми, бере участь у різних позаклітинних і внутрішньоклітинних метаболічних процесах. ГК, стимулюючи фібробласти, сприяє синтезу власного колагену й еластину [15-17]. Це є важливим показником для застосування препарату в разі мезотерапії, особливо для лікування гематом.

Композицію модифіковано незамінною амінокислотою – L-аргініном. L-аргінін розглядають як єдиний субстрат для ендогенного синтезу оксиду азоту, що виявляє широке коло біологічних ефектів, з-поміж яких вазодилатація, васкулярна репарація, Т-клітинна активація, антипроліферативний, антиагрегантний і антикоагулянтний ефекти [18].

З огляду на різноманіття клінічних проявів цих речовин у тканинах можливе проведення низки експериментів, які дозволяють продемонструвати широкий спектр застосування комбінованого препарату в естетичній косметології методом інтрадермального введення (мезотерапія), за якого спостерігається посилення регенеративної функції і зменшення ризику некрозу тканин [19].

Необхідна розробка певних схем використання комбінованого препарату ГН та ДГК для терапії ділянок шкіри, схильних до вікових та інших змін. Завдяки властивостям ДР препарат може стимулювати синтез власних біополімерів позаклітинного матриксу шкіри – гіалуронану, колагенових білків протеогліканів, що важливо для лікування посттравматичних і післяопераційних гематом [20].

Інтрадермальне введення композиції на основі ГН та ДГК може сприяти активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів шкіри, стимулювати процеси фібробластів і активувати біосинтетичні функції [21].

Мезотерапія наразі є одним із найпоширеніших і найзручніших методів, що застосовують у косметології, тому для препарату на основі ГН та ДГК обрано відповідну лікарську форму – комбінований ін'єкційний розчин для інтрадермального введення [21].

Сили дії дози.

Вибрані нами для розробки препарату ДР є відомими і застосовуваними як монопрепарати для ін'єкцій, їх терапевтичні концентрації наведено в довідковій літературі. Низькі концентрації ГК сприяють генерації механічної напруги фібробластів (за рахунок запуску пронеоколагенезу). У комбінації ГК та ДГК дають безпечний продукт, що поєднує в собі властивості ангіопротектора, вазодилатора, антиоксиданту зі зволожувальними та проліферативними властивостями. Тому для дослідження обрано концентрації 5 мг/мл для ДГК та 8 мг/мл для ГН [4, 5].

Система контейнер/закупорювальний засіб.

Планування вибору системи контейнер/закупорювальний засіб для розроблюваного комбінованого ЛП здійснено з урахуванням, по-перше, досвіду застосування первинного пакування, що існує на ринку готових монопрепаратів ДГК та ГК, а по-друге, наявних можливостей промислового виробництва розчинів для ін'єкцій в Україні. Дослідження заплановано в таких видах первинного пакування: ампули місткістю 2 мл типу ІІІ-2С зі скла марки УСП-1 за ТУ У 00480945-005-96; ампули типу USP 1 (1 гідролітичного класу) із прозорого, безбарвного скла з низьким вмістом боросилікату виробництва фірми «Shandong Pharmaceutical Glass Co., Ltd», Китай.

Критерії якості лікарського препарату, відповідні призначеній для розміщення на ринку продукції.

Основні вимоги до якості ПЛЗ регламентують ДФУ і фармакопей світу в загальних фармакопейних статтях на ЛФ. Показники якості ПЛЗ контролюють під час виробництва і протягом терміну зберігання. Критерії прийнятності окремих з них наведено у фармакопях світу і в НД. Практично всі їх контролюють

також під час визначення терміну зберігання препарату. Разом із регламентованими під час ФР ПЛЗ необхідно враховувати і такі медико-біологічні вимоги, як відповідність показників більшості препаратів показникам крові, зокрема рН, осмолярності. В основу «критерії якості ЛП» для комбінованого препарату ДГК та ГН було покладено перелік показників якості для ПЛЗ. Було визначено цільовий профіль якості для проведення ФР комбінованого препарату для ін'єкцій, що наведено в таблиці.

ФР комбінованого ЛП для ін'єкцій на основі ГН та ДГК передбачає загальне оцінювання ризиків, виражене у взаємозв'язку якості ЛП та якості сировини і матеріалів, первинного пакування, умов і параметрів процесу виробництва.

ДР комбінованого ЛП для ін'єкцій є ГН в концентрації 8 мг/мл, ДГК в концентрації 5 мг/мл. Субстанцію ДГК не описано в ДФУ і в зарубіжних фармакопеях. Розробку препарату було проведено з використанням субстанції фірм ТОВ «ТАХІФОЛІА» та ТОВ «АМЕТИС». Субстанцію ГН описано у ЄФ [10]. Розробку препарату було проведено з використанням субстанції фірми «Contipro», Чехія. На субстанції ДР розроблено відповідні методи контролю якості (МКЯ) та специфікації.

З метою виявлення найбільш небезпечних факторів, що впливають на якість препарату, проведено причинно-наслідковий аналіз цих факторів на етапі ФР комбінованого ЛП для ін'єкцій та побудовано діаграму Ісікави, що наведено на рисунку.

Як видно з рисунка, факторами ризику для комбінованого ЛП для ін'єкцій є умови виробництва препарату, якість ДР та допоміжних речовин, їх сумісність, якість первинного пакування, контроль якості препарату. Підготовка приміщень, повітря виробничих приміщень, обладнання, персоналу повинна відповідати вимогам GMP виробництва стерильних препаратів.

Одним із факторів ризику під час ФР для комбінованого ЛП для ін'єкцій є сумісність між діючими та допоміжними речовинами, що мають реакційні групи, можливість взаємодії яких у розчині буде ретельно вивчено на моделях бінарних сумішей, що містять всі ці речовини. Потенційним фактором ризику якості ЛП в ампулах є якість первинного пакування: матеріал ампул, відповідність стерильності та механічним вкрапленням в ампулах. У ході ФР було проведено дослідження стабільності препарату, поміщеного в первинне пакування – ампули місткістю 2 мл

Таблиця

Цільовий профіль якості (QTRP) для розробки комбінованого препарату для ін'єкцій на основі ГН і ДГК

Аспекти QTRP	Критерії
Передбачуване застосування у клінічних умовах	Розроблена композиція на основі ГН та ДГК посилює ефект активізації біологічних функцій шкіри, захисні функції шкіри, запобігає втраті вологи, зміцнює судини ендотелію, нейтралізує активні форми кисню (активні радикали). Розширення капілярного русла за допомогою ДГК сприяє прискоренню відтоку ексудату від гематом, а отже, посилюється регенеративна функція і зменшується ризик некрозу тканин. Композиція має виражену протизгортальну активність
Шлях введення	Для інтрадермального введення
Лікарська форма	Розчин для ін'єкцій
Сили дії дози	5 мг/мл для ДГК та 8 мг/мл для ГН
Система контейнер/закупорювальний засіб	ампули місткістю 2 мл типу ІП-2С зі скла марки УСП-1 за ТУ У 00480945-005-96; ампули типу USP 1 (1 гідролітичного класу) із прозорого, безбарвного скла з низьким вмістом боросилікату виробництва фірми «Shandong Parmaceutical Glass Co., Ltd», Китай
Критерії якості препарату, відповідні призначеній для розміщення на ринку продукції:	
Опис	Прозорий, жовтого або жовто-зеленого кольору розчин
Прозорість	Препарат має бути прозорим
рН	Від 6,8 до 7,8
Об'єм, що витягається	Не менше 2,0 мл
Механічні вкраплення: – видні частинки	Розчин має бути практично вільний від видних частинок
– невидні частинки	Частинки з розміром ≥ 10 мкм має бути не більше 6000 в ампулі Частинки з розміром ≥ 25 мкм має бути не більше 600 в ампулі
Стерильність	Препарат має бути стерильним
Кількісне визначення: Кислоти гіалуронової Дигідрокверцетину	Від 7,20 мг/мл до 8,80 мг/мл Від 4,50 мг/мл до 5,50 мг/мл
Термін зберігання	2 роки

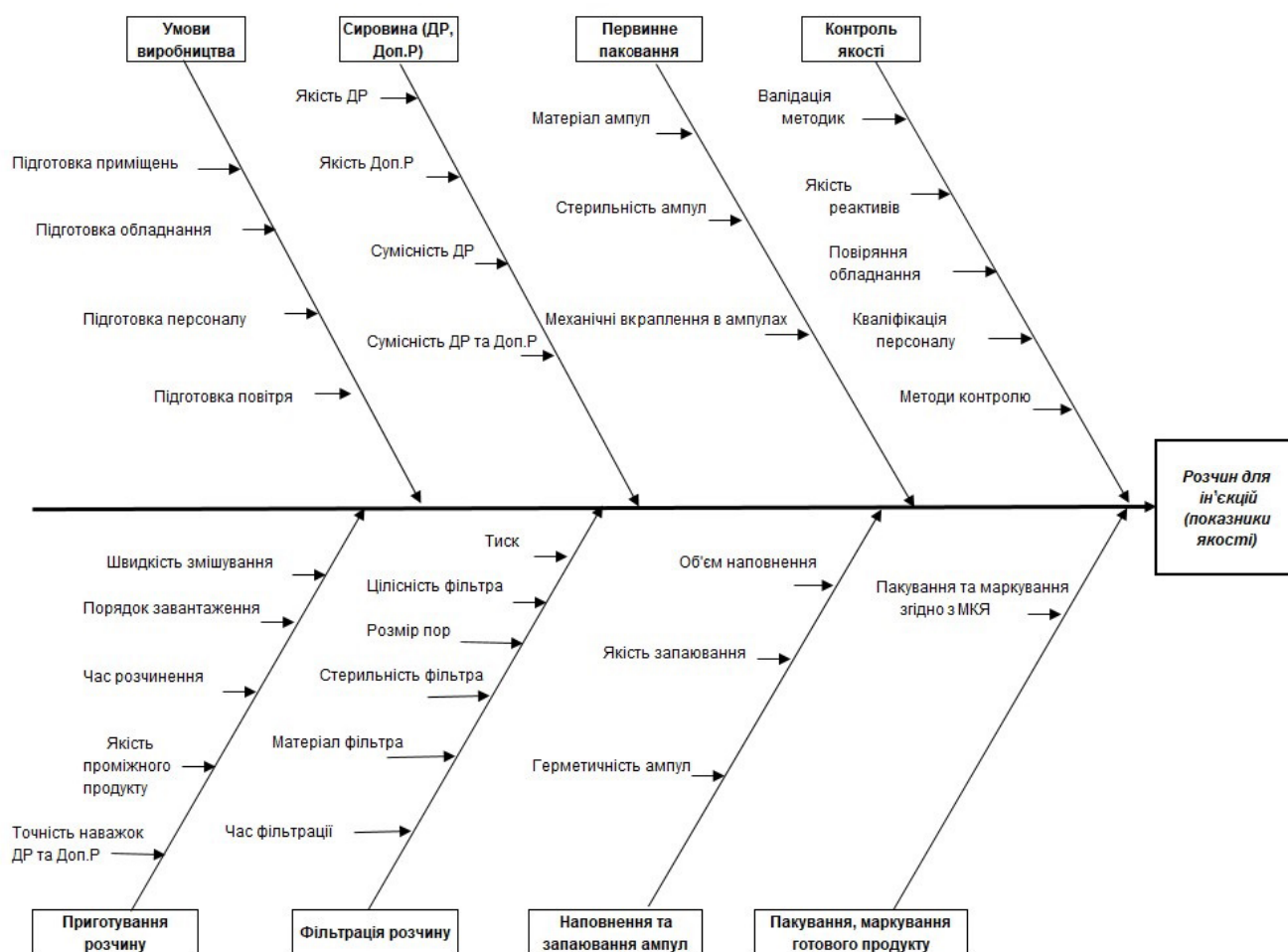


Рис. Діаграма Ісікави для визначення якості комбінованого ін'єкційного препарату на основі ГН і ДГК

типу Ш-2С зі скла марки УСП-1 за ТУУ 00480945-005-96; ампули типу USP 1 (1 гідролітичного класу) із прозорого, безбарвного скла з низьким вмістом боросилікату виробництва фірми «Shandong Parmaceutical Glass Co., Ltd», Китай.

Контроль якості препарату також є фактором ризику, що впливає на якість ПЛЗ. До цих факторів належать методи аналізу, валідація методик, якість реактивів, перевірка приладів та обладнання, кваліфікація персоналу.

Під час технологічного процесу на стадіях приготування та фільтрації розчину, наповнення та запаювання ампул, пакування і маркування готового продукту також виникають фактори ризику, що впливають на якість ЛП. Такими факторами ризику є: режим приготування розчину (точність наважок ДР і допоміжних речовин, порядок завантаження, швидкість перемішування, час розчинення, якість проміжного продукту), матеріал фільтра, тиск за фільтрації, час фільтрації, розмір пор фільтрувального матеріалу, стерильність фільтра, цілісність фільтра, об'єм наповнення ампул, якість запаювання ампул, герметичність ампул, відповідність маркування та пакування готового продукту вимогам МКЯ. Діаграму, наведену на

рисунок, можна використовувати як базову для ФР ЛП з метою виявлення причин, що впливають на якість комбінованого ЛП для ін'єкцій.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Застосування наукових підходів до аналізу наукових матеріалів різних інформаційних джерел щодо комбінованої терапії препаратами з лікарськими речовинами різноспрямованої дії та наявності інформації про ПЛЗ дозволило спланувати цільовий профіль якості для розробки комбінованого ін'єкційного препарату з ГН та ДГК для інтрадермального введення. Визначено очікуваний набір показників якості, який в ідеалі забезпечуватиме необхідну якість лікарського препарату з урахуванням його безпеки та ефективності.

Виявлено потенційні ризики, пов'язані з якістю та сумісністю ДР та допоміжних речовин, якістю первинного пакування, умовами виробництва, контролем якості препарату, технологічним процесом, що впливають на якість комбінованого ЛП для ін'єкцій, та причини, що призводять до відхилення від цих показників. Розроблену діаграму буде використано як базову для загального оцінювання ризиків для якості на стадії ФР препарату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-3.0:2011 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 42 с.
2. Shajeeva A., Viswanath A., Srinivasa R. Quality by Design – Novelty in Pharmaceuticals. *World J Pharma Res.* 2013. Vol. 2. Iss. 5. P. 1409–1422.
3. Kumar V. P., Gupta N. V. A Review on quality by design approach (QBD) for Pharmaceuticals. *International Journal of Drug Development & Research.* 2015. Vol. 7, Iss. 1. P. 52–60.
4. Компендиум 2019 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. Киев : МОРИОН, 2019. 2480 с. URL: <https://compendium.com.ua/about/>.
5. Антиоксидантна композиція для ін'єкцій : пат. 139923 Україна. № u201908006 ; заявл. 12.07.2019 ; опубл. 27.01.2020, Бюл. № 2. URL: <https://iprop-ua.com/inv/pdf/6rsv07gr-pub-description.pdf>.
6. Антиоксидантна композиція для ін'єкцій : пат. 124473 Україна. № a201908004 ; заявл. 12.07.2019 ; опубл. 22.09.2021, Бюл. № 38. URL: <https://iprop-ua.com/inv/pdf/rny0163w-pub-description.pdf>.
7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>.
8. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
9. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
10. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg : European Department for the Quality of Medicines, 2020. 2781 p.
11. Причинно-следственный анализ при оценке рисков на этапе фармацевтической разработки комбинированного препарата для инъекций / М. С. Алмакаев и др. *Вестник Фармации.* 2018. № 4 (82). С. 74–80.
12. Загальне оцінювання ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки лікарської форми очні краплі / Л. М. Андриюкова та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* 2014. № 2 (34). С. 6–9.
13. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.2:2011 / розроб.: ДП «ДНЦЛЗ». Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 26 с.
14. Semenova K., Almakaieva L. Research of anti-collective activity of a vitro digydroquerceticin solution. *Danish Scientific Journal.* 2020. Vol. 2, № 35. С. 66–68.
15. Галлямова Ю. А., Барина О. А. Структурные и функциональные параметры кожи лица до и после внутридермального введения гиалуроновой кислоты. *Косметология.* 2012. № 2. С. 52–56.
16. Papakonstantinou E., Roth M., Karakioulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermato-endocrinology.* 2012. Vol. 4, Iss. 3. С. 253–258. DOI: <https://doi.org/10.4161/derm.21923>.
17. Лич І. В., Угрин А. О., Волошина І. М. Гіалуронова кислота : біосинтез та використання. *Український біофармацевтичний журнал.* 2019. № 2. С. 6–13. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.212>.
18. Алмакаева Л. Г., Литвинова Е. В. Аргинин и его применение в медицине и фармации. *Лику України.* 2011. № 1 (5). С. 23–26.
19. Трегубова И. А., Косолапов В. А., Спасов А. А. Антиоксиданты: Современное состояние и перспективы. *Успехи физиологических наук.* 2012. Т. 43, № 1. С. 75–94.
20. Хабаров В. Н. Гиалуроновая кислота в инъекционной косметологии. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 240 с.
21. Михайлова Н. П. Влияние интрадермального введения модифицированной гиалуроновой кислоты на морфофункциональное состояние кожи пациенток с инволюционными изменениями. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2013. Т. 89, № 5. С. 152–159. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv608>.

REFERENCES

1. Liapunov, M., Bezuhla, O., Pidpruzhnikov, Yu., Zhemerova, K., Soloviov, O., Takhtaulova, N. (2011). *Nastanova 42-3.0:2011. Likars'ki zasobi. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8)*. Kyiv: MOZ Ukrainy, 42.
2. Shajeeva, A. S., Viswanath, A., Srinivasa, P. (2013). Quality by Design - Novelty in Pharmaceuticals. *World J Pharma Res.*, 2, 1409-1422.
3. Kumar, V. P., Gupta, N. V. (2015). A Review on quality by design approach (QBD) for Pharmaceuticals. *Int. J. Drug Dev. & Res.*, 7, 52-60.
4. Kovalenko, V. N. (Ed.). (2019). *Kompendium 2019 – lekarstvennye preparaty*. Kyiv: MORION, 2480. Available at: <https://compendium.com.ua/about/>.
5. Almakaieva, L. H., Semenova, K. M. (2020). Ukraine Patent 139923, MPK A61K 35/32; A61K 36/81; A61R 17/00. Anti-oksидantna kompozitsiia dlia inieksii. № u201908006. *Biuletен*, 2, 3.
6. Almakaieva, L. H., Semenova, K. M. (2021). Ukraine Patent 124473, MPK A61K 9/08; A61K 31/00; A61K 31/718. An-tioksidantna kompozitsiia dlia inieksii. № a201908004. *Biuletен*, 38, 3.
7. Derzhavnyi reestr likars'kykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>.
8. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* (2nd ed.) (Vols. 1-3. Vol. 2). Kharkiv, 724.
9. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* (2nd ed.) (Vols. 1-3. Vol. 1). Kharkiv, 1128.
10. *European Pharmacopoeia*. (2020). 10th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2781.
11. Almakaev, M. S., Naumenok, L. H., Behunova, N. V., Dolia, V. H. (2018). *Vestnik farmatsii*, 4 (82), 74–80.
12. Andriukova, L. M. et al. (2014). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 2, 4–7.
13. MOZ Ukrainy. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011. Likars'ki zasoby. Upravlinnia rizikami dlia yakosti (ICH Q9)*. Kyiv, 28.

14. Halliamova, Yu. A., Barinova, O. A. (2012). *Kosmetolohiia*, 2, 52-56.
15. Semenova K., Almakaieva L. (2020). Research of anti-collective activity of a vitro digydroquerceticin solution. *Danish Scientific Journal (DSJ)*, 2 (35), 66–68.
16. Papakonstantinou, E., Roth, M., Karakiulakis, G. (2012). Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermato-endocrinology*, 4 (3), 253–258. doi: <https://doi.org/10.4161/derm.21923>.
17. Lych, I. V., Uhryn, A. O., Voloshyna, I. M. (2019). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 6–13. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.212>.
18. Almakaieva, L. H., Litvinova, E. V. (2011). *Liky Ukrainy*, 1 (5), 23–26.
19. Trehubova, I. A., Kosolapov, V. A., Spasov, A. A. (2012). *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 43 (1), 75–94.
20. Khabarov, V. N. (2017). *Hialuronovaia kislota v inieksionnoi kosmetologii*. Moscow: GEOTAR-Media, 240.
21. Mikhailova, N. P. (2013). *Vestnik dermatologii i venerologii*, 89 (5), 152-159. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv608>.

Відомості про авторів:

Семенова К. М., аспірантка кафедри косметології та аромології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: allokaravan6@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9650-4147>

Алмакаєва Л. Г., докторка фармац. наук, професорка кафедри фармацевтичних дисциплін, Ужгородський національний університет, Україна. E-mail: almakaeva@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Information about authors:

Semenova K. M., postgraduate student of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: allokaravan6@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9650-4147>

Almakaieva L. G., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Uzhhorod National University, Ukraine. E-mail: almakaeva@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Сведения об авторах:

Семенова К. Н., аспирант кафедры косметологии и аромологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: allokaravan6@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9650-4147>

Алмакаева Л. Г., доктор фармац. наук, профессор кафедры фармацевтических дисциплин, Ужгородский национальный университет, Украина. E-mail: almakaeva@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Надійшла до редакції 18.01.2022 р.