



УДК 651.456.1:615.322

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.4.13550>

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ ДЛЯ МЕЗОТЕРАПІЇ

К. М. Семенова, М. С. Алмакаєв

Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків
taxikdom@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
19.10.2022

Після доопрацювання / Revised:
24.11.2022

Прийнято до друку / Accepted:
02.12.2022

Ключові слова:

комбінований препарат;
мезотерапія;
інгредієнти;
технологія;
гіалуронова кислота;
дигідрокверцетин;
L-аргінін.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Розробка складу та технології комбіновано ін'єкційного препарату для застосування в медицині та косметології на основі натрію гіалуронату в комбінації з біологічно активними компонентами – дигідрокверцетином, L-аргініном та допоміжними речовинами, які забезпечують стабільність лікарської форми.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були субстанції діючих речовин: натрію гіалуронат, дигідрокверцетин (INN Taxifolin), L-аргінін, які відповідали вимогам Державної Фармакопеї України та/або Європейської Фармакопеї (ЄФ). Як допоміжні речовини, співрозчинники, комплексоутворювачі, антиоксиданти використовували широко відомі при приготуванні ін'єкційних розчинів: полівінілпіролідон, кислота бурштинова, натрію метабисульфат. Їхня якість також відповідала вимогам ДФУ та/або ЄФ. Дослідні лабораторні зразки напрацьованих розчинів в ампулах по 2 мл. Використовували фізико-хімічні, фармако-технологічні мікробіологічні методи згідно з вимогами ДФУ та ЄФ. Потенціометричним методом вимірювали рН середовища розчину. Кількісне визначення діючих речовин проводили методом ВЕРХ.

Результати й обговорення. Розроблено склад та технологію комбінованого ін'єкційного препарату. На основі вивчення фізико-хімічних властивостей вихідних інгредієнтів обґрунтовано вибір допоміжних речовин для стабільного розчину. Згідно із стехіометричними коефіцієнтами проведення реакції солеутворення бурштинової кислоти, натрію гідроксиду та L-аргініну, розраховано кількість вихідних речовин та умови проведення реакції на стадії приготування розчину. Досліджено технологічні параметри приготування комбінованого розчину. Проведено дослідження з вибору фільтрувального матеріалу для проведення фільтрації. Вибрано режим стерилізації розчину в ампулах.

Висновки. Обґрунтовано склад та технологію виготовлення комбінованого ін'єкційного препарату. Визначено технологічні параметри приготування розчину (порядок завантаження компонентів, температурний та часовий режими, швидкість перемішування). Розроблено технологічну блок-схему виготовлення комбінованого препарату.

Вступ. Процедура мезотерапії знайома багатьом препаратів, що містять гіалуронову кислоту, вітаміни, як ін'єкційна терапія – внутрішньошкірне введення мікроелементи, амінокислоти, олігоелементи, ліполі-

тики, пептиди та ін. Препарати доставляються в шкіру за допомогою ін'єкцій ультратонкими голками або безін'єкційним введенням за допомогою апаратів або мезоролерів.

При апаратній мезотерапії препарат наносять на шкіру, а потім це місце обробляють насадкою апарату. Проникність клітинної мембрани під час процедури підвищується майже в 600 раз [1].

Склад препарату для проведення процедури мезотерапії підбирають індивідуально в кожному конкретному випадку при вирішенні наявної задачі. Найчастіше до складу препарату входить гіалуронова кислота, що сприяє утриманню вологи, рослинні екстракти, вітаміни, амінокислоти, мінерали.

В останні роки зростає інтерес до комбінованих лікарських засобів, що поєднують дві або більше діючих речовин в одній лікарській формі. Це пояснюється перевагами комбінованих препаратів порівняно з монокомпонентними: вищою ефективністю, прискореним настанням фармакологічного ефекту, безпечністю і кращою переносимістю при порівнянні ефективності завдяки застосуванню нижчих доз компонентів препарату [2–4].

Основним компонентом ін'єкційних комбінованих препаратів, які застосовують для проведення мезотерапії, є гіалуронова кислота (ГК) та її натрієва сіль [5, 6].

На основі літературних даних та враховуючи властивості речовин, для комбінованого лікарського засобу було обрано: натрієва сіль гіалуронової кислоти, природний антиоксидант – дигідрокверцетин (ДГК), амінокислота – L-аргінін.

Мета роботи – створення нового оригінального комбінованого ін'єкційного препарату на основі ГК у комбінації з біологічно активними компонентами з ряду флавоноїдів – ДГК, амінокислоти – L-аргініну та допоміжних речовин, які забезпечують стабільність, для застосування в медицині і косметології.

Натрієва сіль гіалуронової кислоти – це полісахарид, який широко поширений у позаклітинному матриксі сполучної тканини людини. Мезотерапія сприяє глибокому зволоженню шкіри, підвищенню її пружності. Мезотерапія надає тьмяній, втомленій шкірі, вкритій зморшками здоровий і сяючий вигляд. Процедура допомагає поліпшити кровообіг шкіри, обмін речовин, насичує шкіру вологою, запускає її внутрішні резерви для омолодження. Дуже важливо, які препарати вибирає спеціаліст для проведення процедури.

У поєднанні з ГК важливим є застосування природного потужного антиоксиданта – дигідрокверцетину. Він зміцнює і відновлює сполучну тканину, покращує мікроциркуляцію, активує процеси регенерації.

У косметиці аргінін також допомагає захистити шкіру від вільних радикалів, підвищує гідратацію шкі-

ри та вироблення колагену. Антиоксидантна активність аргініну проявляється шляхом нейтралізації вільних радикалів, нестабільних молекул, які сприяють утворенню передчасних зморшок і тонких ліній на шкірі. Застосування L-аргініну в продуктах догляду за шкірою полягає в підвищенні зволоження шкіри, діє як зволожувач. Він допомагає синтезувати компоненти природного зволожувального фактора шкіри (NMF), такі як кераміди, холестерин, сечовина та глікозаміноглікани.

Матеріали і методи. Для одержання комбінованого розчину для мезотерапії були використані такі вихідні субстанції діючих речовин: очищеного ДГК фірми «Аметіс» (INN Taxifolin), L-аргінін (s.161002A, виробництва фірми «Shantou Jiahe Biologic Technology CO., LTD», Китай); натрію гіалуронат (с. S6261020, виробництва фірми «Merck», Німеччина). Усі вихідні компоненти відповідали вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) [7] та/або Європейської Фармакопеї (ЄФ) [8]. Як допоміжні речовини, співрозчинники, комплексоутворювачі, антиоксиданти використовували широко відомі при приготуванні ін'єкційних розчинів: полівінілпіролідон, кислота бурштинова, натрію метабісульфіт. Їхня якість також відповідала вимогам ДФУ та/або ЄФ. Розчинник – вода для ін'єкцій відповідно до вимог ДФУ [7]. Для отримання водного розчину важкорозчинного флавоноїду ДГК в комбінації з натрію гіалуронатом та L-аргініном використовували фізико-хімічні, фармако-технологічні методи згідно з вимогами ДФУ та ЄФ. Потенціометричним методом вимірювали рН середовища розчину. Кількісне визначення ДГК, натрію гіалуронату та L-аргініну проводили методом ВЕРХ.

Результати й обговорення. При розробці технології одержання комбінованого ін'єкційного розчину на всіх стадіях технологічного процесу важливим є визначення оптимальних технологічних параметрів.

ДГК має низьку розчинність у воді. При підвищеній температурі вона збільшується, але недостатня для терапевтичної дози. Тому одержання розчинів ДГК є складним процесом, що вимагає досліджень з вибору допоміжних речовин та технологічних прийомів і параметрів для стабільності. Після вивчення фізико-хімічних властивостей ДГК для отримання розчину була рекомендована амінокислота лужної природи L-аргінін.

Складено передбачувані реакції комплексоутворення ДГК з L-аргініном при мольних співвідношеннях 1:1 і 1:2. З урахуванням передбачуваних терапевтичних концентрацій ДГК було розраховано кількість вихідних інгредієнтів для одержання розчину. У результаті експериментальних досліджень було встановлено, що при підвищеній температурі (70–80 °C) можна одержати прозорі розчини мольного співвідношення 1:1, але через 1 міс. розчини були нестабільними, ставали каламутними.

Для вирішення питання про необхідність ведення до складу розчину іншого солюбілізатора або комплексотворювача були напрацьовані зразки розчинів із поліетиленгліколем (ПЕГ-300 та ПЕГ-400), полівінілпіролідом (ПВП) К-15 та К-17 у концентраціях від 2 до 5 % і без них. Позитивні результати за показниками рН розчину, зовнішній вигляд були одержані вже при додаванні 2 % ПВП. Таким чином, ПВП стабілізує іонний асоціат за рахунок гідрофільно-гідрофобної взаємодії, тому рекомендований як допоміжна речовина. Без ПВП одержання стабільного розчинного комплексу ДГК і аргініну є неможливим [9, 10].

Після зберігання приготованих розчинів протягом 6 місяців при розкритті ампул через 10–15 хвилин розчин набував жовто-помаранчевого забарвлення. Це недопустимо для ін'єкційної лікарської форми та може бути пов'язано з окисненням розчину киснем повітря.

Гідроксильні групи флавоноїдів здатні до окиснення при дії різних оксидантів. Найлегше піддається окисненню катехильна група, утворюючи семіхінонові аніон-радикали, що перетворюються потім на ортохінони. Стабілізація розчинів, що легко окислюються, здійснюється за допомогою введення в розчин антиоксидантів.

Відповідно до загальної статті «Лікарські засоби для парентерального застосування» [7], як антиоксидант використовують натрію метабісульфіт та його кількість не має перевищувати 0,2 %. Проведено дослідження з визначення оптимальних концентрацій натрію метабісульфіту в комбінованому розчині (в концентрації від 0,10 до 0,20 %). Результати наведено в таблиці 1.

Встановлено, що інтенсивність забарвлення розчину не змінюється, кількісний вміст ДГК знаходиться в допустимих межах при використанні 0,16 % натрію метабісульфіту. Тому в такій кількості напрацьовано серії комбінованого розчину для подальшого дослідження.

Кількість аргініну, яка введена для одержання розчину ДГК, недостатня для терапевтичної концентрації в лікарській формі. Тому частину аргініну рекомендовано вводити в лікарську форму у вигляді солі з бурштиною кислотою. Вона має здатність стимулювати проліферацію фібробластів – клітин, які відповідають за синтез міжклітинного матриксу сполучної тканини. Завдяки матриксу забезпечується транспорт хімічних компонентів, необхідних для підтримки життєдіяльності клітини. Сукцинат відновлює ендотелій судин та нормалізує спастичний та атонічний тип мікроциркуляції, регулюючи лімфовідтік. Таким чином, завдяки сукцинату L-аргініну покращуються метаболічні процеси в шкірі, посилюється мікроциркуляція, уповільнюються процеси старіння.

Для розрахунку кількості бурштинової кислоти та технологічних параметрів приготування розчину вивчали фізико-хімічні характеристики та умови перебігу реакції солеутворення для отримання солі L-аргініну натрію сукцинату.

При значеннях рН, наближених до рН крові, в розчині присутня саме повністю дисоційована форма бурштинової кислоти з часткою 0,98. В таких умовах буде утворюватися двозаміщена сіль кислоти бурштинової, що не підходить для даного розчину, оскільки буде завелика кількість аргініну. Нас більше цікавить утворення аргініну натрію сукцинату. Частка двозарядних іонів достатньо велика (більше 0,95) вже при значеннях рН більше 6,88. Отже, для утворення аргініну натрію сукцинату рівень рН розчину має бути близько 7,0–7,2.

Важливим при розробці способу одержання розчину діючих речовин є вибір режимів розчинення. Для здійснення цього вибору проведено дослідження повноти проходження реакції солеутворення L-аргініну натрію сукцинату від температури. Для цього готували модельні суміші та встановлювали оптимальну температуру солеутворення L-аргініну натрію сукцинату від 45 до 50 °С.

Таблиця 1

Визначення оптимальних концентрацій антиоксиданту натрію метабісульфіту в комбінованому розчині

Антиоксидант, %	Прозорість розчину	Кольоровість розчину	рН	Зміна кольору розчину/ хвилини	Вміст ДГК у розчині, мг/мл
0	Прозорий	Жовтий	7,32	Коричневий /5	–
0,10	Прозорий	Жовтий	7,19	Помаранчевий /8	4,989
0,12	Прозорий	Жовтий	7,16	Світло-помаранчевий /10	5,012
0,15	Прозорий	Жовтий	7,17	Жовтий /10–15	5,215
0,16	Прозорий	Жовтий	7,17	Жовтий /10–30	5,216
0,20	Прозорий	Жовтий	7,16	Жовтий /10–30	5,216

Примітки: 1) n=5; 2) вміст ДГК в 1 мл препарату повинен бути від 4,50 до 5,50 мг/мл.

Температурний і часовий режими приготування і порядок введення компонентів у розчин є важливими для його стабільного існування. Проведено дослідження із приготування модельних зразків розчину та обрано порядок введення інгредієнтів при приготуванні комбінованого розчину в одному реакторі. При температурі 75–80 °С у воду для ін'єкцій поміщали в першу чергу антиоксидант – натрію метабісульфіт, після повного розчинення додавали ПВП К-17, потім ДГК та L-аргінін, перемішували до повного розчинення. При температурі 45–50 °С, при рівні рН розчину 7,0–7,2 в розчин послідовно поміщали розраховану кількість L-аргінину та бурштинової кислоти, а також натрію гідроксиду, перемішували впродовж 15–20 хв, доводили рН розчину 1 М розчином натрію гідроксиду до рН 7,2–7,4. З окремої ємності в реактор переносили приготований розчин натрію гіалуронату, перемішували на мінімальній швидкості, щоб у розчині не створювались бульбашки повітря, які є небажаними при наповненні ампул розчином.

На стадії приготування розчину проводять також і фільтрацію [11].

Для фільтрації ін'єкційного розчину з метою одержання фільтрату без механічних включень необхідно підібрати відповідний розмір пор фільтрувального матеріалу і послідовність фільтрації розчину через фільтри з різним розміром пор. Для одержання ін'єкційного розчину, що відповідає вимогам показника «механічні включення», рекомендується фільтрацію проводити в два етапи: попередня та фінішна фільтрація. Спочатку проводять фільтрацію на фільтрах із більшим розміром пор, потім із меншим. При використанні попередньої фільтрації зменшується навантаження на основний фільтр та збільшується ефективність фільтрації.

Для встановлення взаємного впливу комбінованого розчину і фільтрувальних матеріалів, які використовують у виробництві ін'єкційних розчинів, вивчали мембранні фільтри, виготовлені з нейлону (типу «Ultipor N 66», фірми «Палл», Німеччина), поліефірсульфону (типу «PROPOR PES», фірми «Dornick Hunter», Англія). Вивчалися мембрани з розміром пор 0,8 і 0,45 мкм, враховуючи в'язкість розчину.

При виборі фільтрувальної мембрани враховували як характеристику матеріалу фільтру, так і властивості розчину (рН розчину від 6,8 до 7,8), температура розчину 55–60 °С, в'язкість 10–12 Па·с. Визначення придатності фільтрувального матеріалу проводили таким чином: кожну мембрану поміщали в тримач типу «Мілліпор» (площа фільтруючої поверхні 12,56 см²). Розчин пропускали крізь фільтр під тиском стислого повітря зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Збирали фракції фільтрованого розчину через 20, 30, 40 хв.

Після закінчення терміну фільтрації досліджувані розчин аналізували за такими показниками:

прозорість, опис, рН, механічні включення, кількісний вміст діючих речовин. Фільтрувальний матеріал вважали придатним, якщо показники 3-х паралельних випробувань збігалися з показниками контрольного розчину. Дані досліджень наведено в таблиці 2.

Таким чином, відповідно до проведених досліджень, змін якості розчину препарату не відбувалося. Результати дали змогу зробити висновок про сумісність розчину з дослідженими фільтрувальними матеріалами.

Для упаковки комбінованого препарату використовували ампули місткістю 1 або 2 мл типу ИП-1С, ИП-2С зі скла марки УСП-1 по ТУ У 00480945-005-96 або типу USP 1 із прозорого, безбарвного скла з низьким вмістом боросилікату виробництва фірми «Shandong Pharmaceutical Glass Co., Ltd», Китай.

Проведені дослідження взаємодії розчину з первинною упаковкою показали, що матеріал упаковки не впливає на показники якості препарату впродовж досліджуваного терміну зберігання. Отже, досліджені ампули скляні придатні як первинна упаковка препарату.

З метою забезпечення стерильності комбінованого ін'єкційного препарату були проведені дослідження режимів стерилізації ампул із розчином. При виборі оптимального режиму враховували такі фактори: спосіб стерилізації повинний гарантувати стерильність препарату, у той же час не викликати деструкції компонентів і зміни фізико-хімічних властивостей розчину; спосіб стерилізації повинен відповідати реєстраційній і ліцензійній документації; повинні враховуватися виробничі умови виробника продукції.

Підходимо способом стерилізації, згідно з ДФУ, вважається стерилізація насиченою паром під тиском 0,11 Мпа при температурі 121 °С впродовж 15 хвилин. Допускається інший спосіб стерилізації з обґрунтуванням його застосування [7, 11].

Придатність способу стерилізації визначали за мікробіологічним (стерильність) та фізико-хімічними показниками (опис, прозорість, рН розчину, кількісний вміст, в'язкість) відповідно до методик проекту МКЯ. В результаті дослідження було встановлено, що всі зразки були стерильні. При режимі стерилізації 121 °С впродовж 15 хв спостерігали посилення інтенсивності забарвлення і зміну в'язкості розчину. Тому більш раціональним є режим стерилізації розчину при 100 °С впродовж 20 хв.

На основі проведених досліджень складено технологічну блок-схему виготовлення комбінованого ін'єкційного препарату для мезотерапії, яка представлена на рисунку.

Висновки. Досліджені фізико-хімічні та технологічні властивості вихідних інгредієнтів, які впливають на технологічні параметри приготу-

Таблиця 2

Вплив фільтрувальних матеріалів на показники якості комбінованого розчину

Показники якості	Тривалість фільтрації, хв	Матеріал фільтру	
		нейлон	полієфірсульффон
Опис. Прозора рідина жовтого кольору	0 (контрольний розчин)	Відповідає	Відповідає
	20, 30, 40	Відповідає	Відповідає
рН. 6,8–7,8	0 (контрольний розчин)	7,38	7,37
	20	7,42	7,37
	30	7,40	7,38
	40	7,42	7,42
Прозорість. Має бути прозорим	0	Прозорий	Прозорий
	20, 30, 40	Прозорий	Прозорий
Механічні включення. Відсутність видимих механічних включень, у т. ч. часток, що відшарувалися від фільтру	0	Відсутність	Відсутність
	20, 30, 40	Відсутність	Відсутність
Кількісний вміст, мг/мл			
Дигідрокверцетин (C ₁₅ H ₁₂ O ₇) Від 4,5 мг до 5,5 мг в 1 мл	0	4,80	4,82
	20, 30, 40	4,79	4,80
Аргінін (C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂) Від 1,125 мг до 1,375 мг в 1 мл	0	1, 258	1,258
	20, 30, 40	1, 256	1,257
Натрію гіалуронат ((C ₁₄ H ₂₀ NNaO ₁₁) _n) Від 9,0 мг до 11,0 мг в 1 мл	0	10,52	10,52
	20, 30, 40	10,51	10,51

вання комбінованого ін'єкційного розчину. Обрано допоміжні речовини, які забезпечують одержання розчину важкорозчинної субстанції дигідрокверцетину у воді, а також забезпечують оптимальні межі рН розчину, та обґрунтовано їх кількість. Розрахована кількість бурштинової кислоти для проходження реакції солеутворення аргініну – натрію сукцинату. Вивчено та відпрацьовано технологічні прийоми приготування комбінованого розчину. Для одержання стабільного розчину досліджені режими приготування (порядок введення інгредієнтів, температурний режим

розчинення та тривалість і швидкість перемішування).

Проведені дослідження з вибору фільтрувального матеріалу для фільтрації комбінованого розчину. Досліджені два режими стерилізації розчину в ампулах та рекомендований оптимальний режим стерилізації комбінованого розчину. На основі проведених досліджень розроблено технологічну блок-схему виготовлення комбінованого ін'єкційного розчину.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

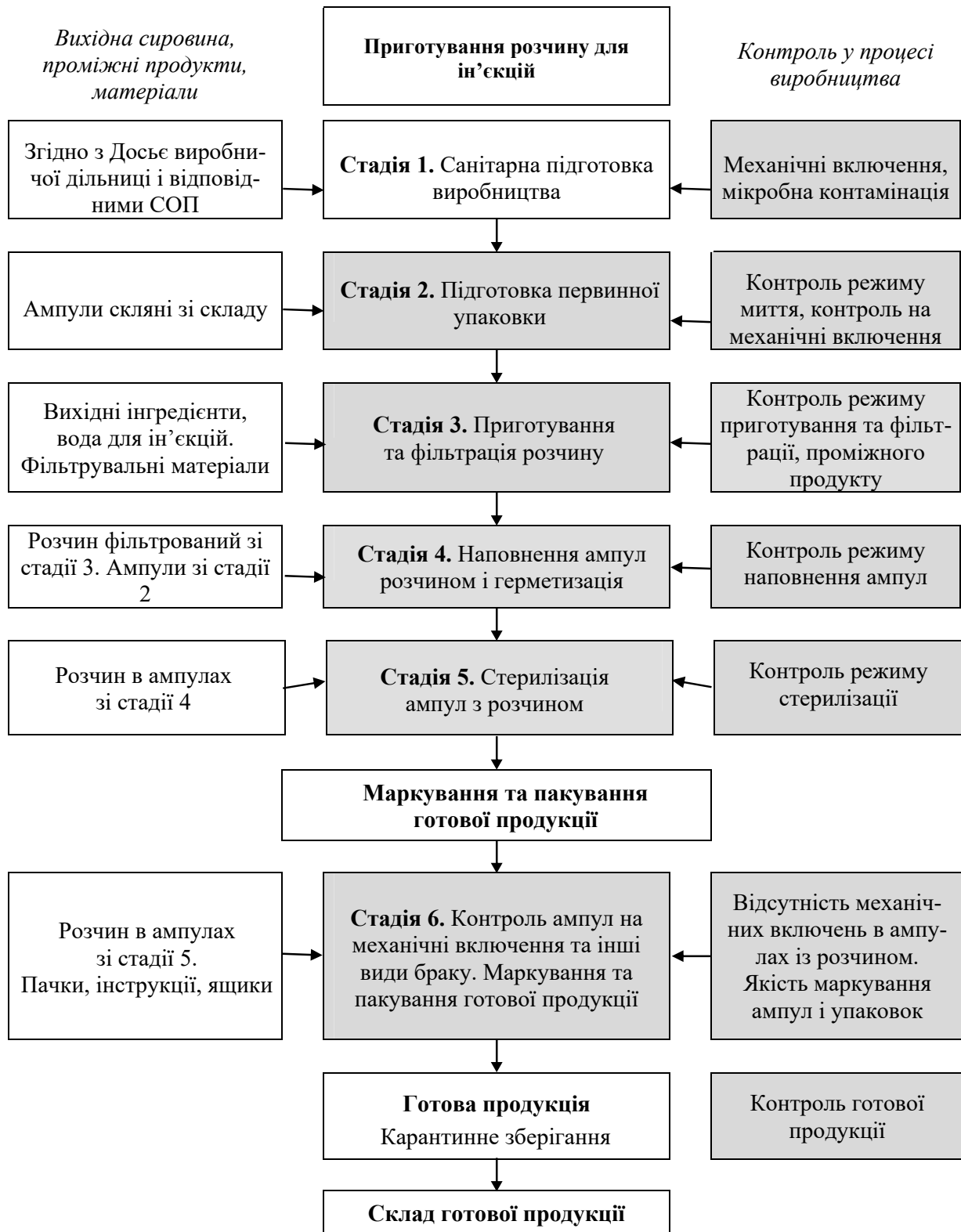


Рис. Технологічна блок-схема виготовлення комбінованого ін'єкційного розчину.

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE COMBINED INJECTION SOLUTION FOR MESOTHERAPY

K. M. Semenova, M. S. Almakaiev

National Pharmaceutical University, Kharkiv
maxikdom@gmail.com

The aim of the work. Development of the composition and technology of a combined injection drug for use in medicine and cosmetology based on sodium hyaluronate in combination with biologically active components - dihydroquercetin, L-arginine and auxiliary substances that ensure the stability of the dosage form.

Materials and Methods. The objects of the study were active substances: sodium hyaluronate, dihydroquercetin (INN Taxifolin), L-arginine, which met the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) and/or the European Pharmacopoeia (EPH). Polyvinylpyrrolidone, succinic acid, sodium metabisulfite were used as auxiliary substances, co-solvents, complexing agents, antioxidants. Their quality also met the requirements of the SPhU and/or the EPH. Laboratory samples of solutions were packaged in ampoules of 2 ml. Physico-chemical, pharmaco-technological, and microbiological methods were used in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine and the EPH. The pH of the solutions was controlled by the potentiometric method. Quantitative determination of active substances was carried out by the HPLC method.

Results and Discussion. The composition and technology of the combined injection drug have been developed. Based on the physico-chemical properties of the starting ingredients, the choice of auxiliary substances for a stable solution is substantiated. The initial amounts of succinic acid, sodium hydroxide, and L-arginine were calculated according to the stoichiometry of the salt formation reaction, and the optimal conditions for the reaction at the stage of solution preparation were established. The technological parameters of the preparation of the combined solution were studied. The research on the filter material selection and the mode of the solution sterilization was carried out.

Conclusions. The composition and manufacturing technology of the combined injection drug are substantiated. The technological parameters of the preparation of the solution were defined (order of loading the components, temperature and time regimes, speed of mixing). A technological block diagram for the production of the combined drug has been developed.

Key words: combined drug; mesotherapy; ingredients; technology; hyaluronic acid; dihydroquercetin.

Перелік бібліографічних посилань

1. Leslie Baumann Cosmetic Dermatology: principles and practice. 2nd ed. M.: Medpress-inform, 2013. P. 288–325.
2. Antioxidant activity of taxifolin: an activity–structure relationship. Fevzi Topal, Meryem Nar, Hulya Gocer et al. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2015. No. 31 (4). P. 1–10. DOI: 10.3109/14756366.2015.1057723.
3. Trends in tissue repair and regeneration. B. Galliot, M. Crescenzi, A. Jacinto, S. Tajbakhsh. *Development*. 2017. Vol. 144, No. 3. P. 357–364. DOI: 10.1242/dev.144279.
4. Sodium Hyaluronate. European Pharmacopoeia 9th ed. Vol. 2. Strasbourg, 2016. P. 3583–3585.
5. Hyaluronic acid in wound dressings. H. Cortes, I. H. Caballero-Florán, N. Mendoza-Muñoz et al. *Cellular and Molecular Biology*. 2020. Vol. 66 (4). P. 191–198.
6. Hyaluronic acid: redefining its role. G. Abatangelo, V. Vindigni, G. Avruscio, L. Pandis. *Cells*. 2020. Vol. (7). P. 1743. DOI: 10.3390/cells9071743.
7. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
8. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2016.
9. Polymeric micelles: a ray of hope among new drug delivery systems. A. Kapse, N. Anup, V. Patel et al. *Drug Delivery Systems*. 2020. P. 235–289. DOI:10.1016/b978-0-12-814487-9.00006-5.
10. Салій О. О., Мацюця К. Ф., Гетало О. В. Високомолекулярні сполуки у фармації. Перспективи застосування. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин* : зб. наук. пр. / ред. А. Ф. Попов. Київ : КНУТД, 2019. Вип. 2. Т. 1. С. 200–213.
11. Бобокало С. В., Алмакаєва Л. Г. Розробка технології одержання ін'єкційного розчину високоочищеного дигідрокверцетину. *The Scientific Heritage*. 2020. Vol. 1. No 52. P. 15–18.

References

1. Leslie Baumann *Cosmetic Dermatology: principles and practice*. 2nd ed. M.: Medpress-inform, 2013:288-325.
2. Topal F, Nar M, Gocer H, Kalin P, Kocyigit UM, Gülçin İ, Alwasel SH. Antioxidant activity of taxifolin: an activity-structure relationship. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(4):674-83. DOI: 10.3109/14756366.2015.1057723.
3. Galliot B, Crescenzi M, Jacinto A, Tajbakhsh S. Trends in tissue repair and regeneration. *Development*. 2017;144(3):357-64. DOI: 10.1242/dev.144279.
4. Sodium Hyaluronate. *European Pharmacopoeia 9th ed. Vol. 2*. Strasbourg, 2016:3583-5.
5. Cortes H, Caballero-Florán IH, Mendoza-Muñoz N, Córdova-Villanueva EN, Escutia-Guadarrama L, Figueroa-González G, Reyes-Hernández OD, González-Del Carmen M, Varela-Cardoso M, Magaña JJ, Florán B, Del Prado-Audelo ML, Leyva-Gómez G. Hyaluronic acid in wound dressings. *Cell Mol Biol*. 2020;66(4):191-8.
6. Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells*. 2020;21:9(7): 1743. DOI: 10.3390/cells9071743.
7. State Pharmacopoeia of Ukraine: 1 vol. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Vol.1. [Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид., Т.1]: Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2015. Ukrainian.
8. *European Pharmacopoeia*. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2016.
9. Anuja Kapse, Neelima Anup, Vruti Patel, Gaurav K. Saraogi, Dinesh Kumar Mishra, Rakesh K. Tekade. Polymeric micelles: a ray of hope among new drug delivery systems. *Drug Delivery Systems*. 2020: 235-89. DOI:10.1016/b978-0-12-814487-9.00006-5.
10. Salyi OO, Matsunya KF, Getalo OV. [High molecular weight compounds in pharmacy. Application prospects]. In: Popov AF, editor. *Physical and organic chemistry, pharmacology and pharmaceutical technology of biologically active substances*. Kyiv: KNUTD; 2019;1(2): 200-13. Ukrainian.
11. Bobokalo SV, Almakaeva LG. [Development of a technology for obtaining an injection solution of highly purified dihydroquercetin]. *The Scientific Heritage*. 2020;1(52): 15-8. Ukrainian.

Відомості про авторів

Семенова К. М. – аспірантка кафедри косметології і ароматології Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків, Україна. E-mail: allokaravan6@gmail.com, ORCID : 0000-0001-9650-4147.

Алмакаєв М. С. – канд. фармацевт. наук, доцент кафедри косметології і ароматології Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків, Україна. E-mail: maxikdom@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6957-9618.

Information about the authors

Semenova K. M. – PhD-student of the Cosmetology and Aromalogy Department, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine. E-mail: allokaravan6@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9650-4147.

Almakaev M. S. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Cosmetology and Aromalogy Department, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine. E-mail: maxikdom@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6957-9618.