

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

кандидата фармацевтичних наук, завідувачки сектору технології лікарських форм Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», старшого наукового співробітника Кустової Світлани Петрівни на дисертаційну роботу Орленка Дмитра Сергійовича «Розробка складу та технології комбінованого стоматологічного гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.007 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН України № 237 від 19.02.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація»

Актуальність теми.

Переважна більшість захворювань у стоматології пов'язана з інфекційно-запальними процесами, що відбуваються в зубах, тканинах періодонту, пародонту, слизовій оболонці порожнини рота.

За даними звіту експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я та інших джерел, розповсюдженість стоматологічних захворювань коливається у межах від 75 % до 95 % серед дитячого населення та сягає майже 100 % у дорослого. Захворювання пародонту (пародонтоз, гінгівіт, пародонтит) посідають друге місце серед усіх стоматологічних патологічних станів. Причиною ураження слизової порожнини рота можуть бути як інфекційні захворювання, що пов'язані з проникненням до організму людини вірусів, бактерій та грибів, так і загальні причини, які виникають у випадку порушення роботи різних органів та систем організму.

Тому, лікування комплексу уражень порожнини рота потребує використання високоефективної комплексної терапії, спрямованої на причину, патогенез хвороби та ліквідацію її проявів, тобто має бути етіотропним, патогенетичним і симптоматичним.

Дослідження Орленка Д. С., які присвячені розробці оригінального лікарського гелю комбінованого складу для застосування у терапії

інфекційно-запальних захворювань ясен та слизової оболонки порожнини рота, є актуальними.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР № 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Наукова новизна роботи полягає у тому, що автором уперше на підставі результатів комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних, фармакологічних досліджень науково обґрунтовано та експериментально підтверджено оптимальний склад основних діючих речовин та допоміжних компонентів, а також запропоновано раціональну технологію комбінованого стоматологічного гелю комплексної дії для лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота.

Розроблено методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, які експериментально підтверджено в умовах промислового виробництва ЗАТ «Здоров'я».

У результаті проведених комплексних досліджень розробленого гелю, опрацьовано його промислову технологію, визначено ризики для якості та проведено валідацію технологічного процесу його виробництва.

Фармакологічними дослідженнями уперше доведена раціональність комбінованого складу та специфічна активність розробленого препарату.

Новизна досліджень з розробки оригінального комбінованого гелю відображена у патенті України на корисну модель «Склад для лікування гінгівіту та пародонтиту» № UA 139452 від 10.01.2020 р.

Практична значимість роботи. Науковцем, на основі комплексу проведених експериментальних досліджень, уперше створено оригінальний комбінований стоматологічний гель комплексної дії.

Розроблено проекти технологічного регламенту на виробництво гелю під умовою назвою «Гіальдент» та МКЯ, які були апробовані в умовах виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (акт апробації від 15.01.2020 р.).

Розроблені та впроваджені у фармацевтичну практику інформаційні листи: «Комбінований стоматологічний гель для лікування гінгівіту і пародонтиту» № 78-2020 та «Кількісне визначення гіалуронової кислоти в складі комбінованого стоматологічного гелю» № 79-2020.

Окремі фрагменти дисертаційної роботи упроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедр технології фармацевтичних препаратів, заводської технології ліків та клінічної фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій. Проведені дисертантом дослідження виконані на сучасному науково-методичному рівні з використанням сучасних фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних методів, а також загальноприйнятих у фармації методик проведення технологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень. Результати кожного експерименту статистично оброблені. Наукові положення, які розглядаються в дисертації Орленка Д. С., носять комплексний характер. Висновки і рекомендації логічно витікають із експериментальних даних.

Рекомендації щодо використання одержаних результатів. Дослідження Орленка Д. С. з розробки комбінованого стоматологічного гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота використані в промисловому виробництві ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Результати дисертаційної роботи мають суттєве значення для практичної охорони здоров'я щодо розширення асортименту вітчизняних стоматологічних лікарських засобів.

Дослідження, викладені в дисертаційній роботі, можуть бути використані в наукових дослідженнях, пов'язаних з розробкою нових м'яких лікарських препаратів для зовнішнього застосування.

Дисертація викладена на 226 сторінках машинопису і складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 25 рисунками, 55 таблицями. Бібліографія містить 174 літературних джерела.

У вступі автором обґрунтована актуальність обраної теми дисертації, сформульовані мета, завдання роботи, їх новизна та практична значущість.

У першому розділі автором роботи наведено аналіз джерел літератури щодо етіології та патогенезу інфекційно-запальних захворювань порожнини рота та, як висновок, що сучасна терапія запальних захворювань пародонту повинна бути спрямована на усунення патологічних процесів у зубодесневих кишнях, регенерацію ушкоджених тканин пародонту з відновленням їх функцій і нормалізацію мікрофлори порожнини рота.

Також дисертантом Орленком Д. С. описується сучасна фармакотерапія інфекційно-запальних захворювань пародонту та порожнини рота і більш ретельно наводиться характеристика гіалуронової кислоти з точки зору її застосування в медицині та стоматології.

У другому розділі представлено визначення основних етапів проведення фармацевтичної розробки гелю, характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, що використовувались в експерименті. Описано методи та методики фармакотехнологічних, фізико-хімічних, фармакологічних, мікробіологічних досліджень.

Третій розділ присвячений розробці складу та технології комбінованого гелю. У ньому викладено результати проведених досліджень з вибору діючих (метронідазолу бензоат, мірамістин та натрію гіалуронат) та допоміжних речовин, їх оптимальних концентрацій. Означено, що для розчинення діючих речовин використовували воду очищену, пропіленгліколь, поліетиленоксид – 400. Як гелеутворювач обраний Carbopol® Ultrez 10 та його раціональна концентрація, який нейтралізували розчином натрію гідроксиду. В якості стабілізатора та антиоксидантна використовували динатрію едетат. Реологічними дослідженнями автором роботи доведено, що розроблений комбінований гель є пластичною системою з помірними тиксотропними властивостями та задовільними споживчими характеристиками, а технологічними – раціональність уведення

метронідазолу до складу гелю в вигляді суспензії в пропіленгліколі та оптимальні параметри гомогенізації.

Орленком Д. С. розроблена раціональна технологія виробництва комбінованого стоматологічного гелю, визначені критичні стадії та параметри технологічного процесу, встановлені критерії їх прийнятності. Автором проведено масштабування технології виробництва розробленого стоматологічного гелю та валідація технологічного процесу в умовах промислового виробництва, проведено аналіз та оцінка ризиків для якості нового лікарського препарату.

У четвертому розділі автором викладено розробку сучасних методик ідентифікації та кількісного визначення метронідазолу бензоату, мірамістину, натрію гіалуронату та супутніх домішок метронідазолу бензоату методом ВЕРХ. Проведено валідацію розроблених методик. Визначено валідаційні характеристики відповідають вимогам Державної Фармакопеї України.

Також дисертантом проведено дослідження з визначення показників якості розробленого гелю, які були внесені в специфікацію на нього: опис, ідентифікація, кількісний вміст діючих речовин (метронідазолу бензоату, мірамістину, натрію гіалуронату) та їх домішок, розмір частинок дисперсної фази, однорідність, мікробіологічна чистота, герметичність контейнера, маса вмісту упакування. Експериментально доведено стабільність розробленого засобу в процесі зберігання протягом 27 місяців у ламінатній тубі з нагвинчуваним бушоном при температурі не вище 25 °С, а також стабільність гелю після відкриття туби впродовж 45 діб при температурі не вище 25 °С.

П'ятий розділ присвячений вивченню антимікробної активності розробленого комбінованого гелю, а також обговоренню досліджень з вивчення специфічної активності препарату. Ефективність комбінованого стоматологічного гелю для ясен вивчали на моделі експериментального гінгівіту, карагенінового набряку та термічного запалення, трафаретних ран у щурів. Отримані результати свідчать про виразну ефективність розробленого гелю на усіх використаних моделях і по відношенню до референтних препаратів.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота виконана на достатньому рівні. Але при рецензуванні роботи виникли деякі зауваження та запитання:

1. У розділі 1 (огляд літератури) недостатньо висвітлено асортимент м'яких лікарських засобів, у першу чергу комбінованих, які призначають для лікування ряду захворювань порожнини рота, що обмежує уявлення їх сучасної актуальності, зокрема для вітчизняного фармацевтичного ринку.

2. У розділі 3 варто було стисло навести дані щодо теоретичного обґрунтування концентрацій допоміжних речовин, які найбільш часто вводять до складу стоматологічних гелів.

3. Розділ 3 перевантажений однотипними схемами технологічного виробництва комбінованого стоматологічного гелю, можливо варто було б акцентувати лише деякі особливості окремих стадій для наведених виробничих серій.

4. Вважаю доцільним було проведення визначення гострої токсичності нового стоматологічного гелю «Гіальдент», який містить комплекс речовин з різними фармакологічними властивостями (метронідазолу бензоату, мірамістину, натрію гіалуронату).

5. У роботі мають місце поодинокі синтаксичні та орфографічні одруківки.

В цілому робота викладена грамотно і добре ілюстрована рисунками та таблицями. Виявлені зауваження і питання є несуттєвими і не зменшують теоретичної та практичної цінності дисертаційної роботи та мають рекомендаційний характер.

Висновок

Розглянувши дисертацію Орленка Дмитра Сергійовича «Розробка складу та технології комбінованого стоматологічного гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота» та наукові публікації, у яких висвітлені основні її наукові результати, вважаю, що робота актуальна, має істотне значення для сучасної фармації, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних

методів аналізу, має наукову новизну, практичну значимість, відповідає поставленій меті та завданням.

Дисертаційна робота Орленка Дмитра Сергійовича «Розробка складу та технології комбінованого стоматологічного гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота» відповідає вимогам пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979) відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація».

Офіційний опонент:

Завідувачка сектору технології лікарських форм
Державної установи «Інститут проблем ендокринної
патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»
кандидат фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник



С. П. Кустова

Підпис С. П. Кустової засвідчую

