

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу **Маслій Юлії Сергіївни** на тему: **«Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки»**, яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми дисертації. Стоматологічні захворювання й надалі залишаються актуальною медико-соціальною проблемою, що характеризується високою поширеністю серед різних вікових категорій населення та значним впливом на якість життя пацієнтів.

Інфекційно-запальні захворювання порожнини рота відносяться до найбільш частих причин звернення пацієнтів до стоматологів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 80 % людей в тій чи іншій мірі страждають запальними захворюваннями порожнини рота. Захворювання пародонту несприятливо впливають на функцію травлення, психоемоційну сферу, знижують резистентність організму до дії інфекційних та інших несприятливих ендо- та екзогенних чинників, призводять до сенсibilізації організму. При цьому страждає загальний стан організму, якість життя, соціальний статус людини, що перетворює захворювання пародонту зі стоматологічної у загальномедичну і соціальну проблему. Особливої уваги потребують також патології, що виникають під час адаптації до зубних протезів, адже вони також часто супроводжуються дискомфортом, запаленням та вторинною інфекцією. У структурі уражень твердих тканин провідне місце займає карієс - хронічне мультифакторне захворювання, яке часто має рецидивний характер. Перебіг цих станів нерідко ускладнюється розвитком ксеростомії - патологічної сухості в порожнині рота, яка знижує захисні функції слини, погіршує мікробіоценоз і сприяє прогресуванню як запальних, так і дегенеративних процесів.

Незважаючи на велику кількість існуючих стоматологічних лікарських засобів, розробка нових вітчизняних препаратів, спрямованих на лікування та профілактику запальних захворювань пародонта, слизової оболонки порожнини рота, а також карієсу та ксеростомії, має соціальну та медичну актуальність. Це пов'язано в першу чергу з недостатньою кількістю стоматологічних пролонгованих лікарських засобів з високою біодоступністю, мінімальними побічними ефектами та мультифакторною дією. Так, дентальні гелі за-

безпечують тривалий контакт активної речовини з ураженою ділянкою, сприяють пролонгованому вивільненню та зменшенню системної дії, що є важливою перевагою при локальній терапії. Водночас лікувальні жувальні гумки виступають зручною і перспективною формою для підтримувального лікування та профілактики, оскільки поєднують в собі терапевтичну дію з механічним очищенням порожнини рота, стимуляцією слиновиділення та зручністю у повсякденному застосуванні.

Все це визначає необхідність та актуальність дисертаційної роботи Маслій Юлії Сергіївни на тему: «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки», яка присвячена вирішенню актуальної проблеми, пов'язаної з забезпеченням фармацевтичного ринку України вітчизняними ефективними, безпечними і доступними стоматологічними лікарськими засобами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертація Маслій Ю.С. є самостійною науково-дослідною роботою, виконаною в межах наукової теми Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ держреєстрації 0114U000945). Тему дисертаційної роботи офіційно затверджено Вченою радою Національного фармацевтичного університету.

Структура, зміст і оформлення дисертації. Оформлення і викладення матеріалу роботи відповідає вимогам, встановленим до докторських дисертаційних робіт, та складається з анотації українською і англійською мовами, переліку умовних скорочень, змісту, вступу, огляду літератури, п'яти експериментальних розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків.

Дисертаційна робота викладена на 468 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту – 325 сторінок). Робота ілюстрована 67 таблицями, 77 рисунками, бібліографія налічує 537 джерел літератури, з них 154 кирилицею та 383 латиницею.

Повнота викладу основних результатів у наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації. Результати дисертаційної роботи наведено у 73 наукових працях, що включають 23 наукові статті (7 статей у журналах, що входять до наукометричних баз даних Scopus та Web of Science, 15 статей у наукових фахових виданнях України, з них 2 – оглядові; 1 стаття у зарубіжному виданні), 2 патенти України на винахід, 1 авторське свідоцтво на твір, 2 нововведення, 1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист та 43 тези доповідей.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертанткою уперше запропоновано науково-методологічний підхід до фармацевтичної розробки нових стоматологічних лікарських засобів у формі гумки жувальної лікувальної та гелю дентального.

У результаті комплексних теоретичних та експериментальних досліджень авторкою вперше розроблено склад і технологію виготовлення пресованих лікувальних жувальних гумок під умовною назвою «Лізодент С», до складу яких введено аскорбінову кислоту та лізоциму гідрохлорид. Також створено оригінальний дентальний гель під умовною назвою «Холідент», у складі якого використовуються настойка «Фітодент», холіну саліцилат і лідокаїну гідрохлорид.

Уперше розроблено технологію отримання лікувальних жувальних гумок методом пресування з використанням жувальної основи Health in gum[®] PWD-01, що дозволяє застосовувати стандартне таблеткове обладнання та робить цю лікарську форму перспективною для вітчизняного промислового виробництва. При розробці враховано вплив ключових технологічних чинників, зокрема раціонального зусилля пресування та відносної вологості навколишнього середовища, що дозволило оптимізувати процес та одержати вироби з належними фізико-хімічними і технологічними властивостями. Запропонований дисертанткою ефективний підхід до введення активних фармацевтичних інгредієнтів у склад жувальних гумок забезпечив технологічну придатність маси для пресування та стабільність компонентів у готовому препараті.

У рамках дослідження уперше обґрунтовано доцільність введення настойки «Фітодент» до складу дентального гелю, що дало змогу зменшити потенційно подразливу дію етанолу на слизову оболонку ротової порожнини. Також вперше використано раціональну комбінацію гелеутворювача та мукозального адгезиву, яка забезпечила необхідну консистенцію та пролонговане утримання лікарської форми на слизовій оболонці. Під час розробки гелю враховано вибір оптимального рівня рН, що є критичним для біосумісності та стабільності лікарського засобу з тканинами ротової порожнини. Дисертанткою розроблено методику одночасного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів та консервантів в дентальному гелі «Холідент» із використанням ВЕРХ.

Біофармацевтичними дослідженнями *in vitro* підтверджено високу біодоступність розроблених лікарських засобів. Мікробіологічні та фармакологічні дослідження вперше встановили потенціювання та синергію дії активних компонентів стоматологічних препаратів, підтвердили їхню специфічну активність та довели нешкідливість.

Новизна досліджень захищена двома патентами України на винахід (№ 122021 від 25.08.2020 р. та № 122936 від 20.01.2021 р.) та підтверджена отриманням свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України «Про реєстрацію авторського права на твір» (№ 90350 від 01.07.2019 р.) на методичні рекомендації «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків» і 2-х зареєстрованих нововведень (№ 289/6/19 та № 291/6/19).

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. На основі комплексу проведених досліджень розроблено оптимальний склад, технологію та методики стандартизації стоматологічних лікарських засобів у формі дентального гелю «Холідент» і лікувальних жувальних гумок «Лізодент С», визначено їх стабільність, умови зберігання, термін придатності та розроблено проекти МКЯ.

Технологію виготовлення дентального гелю «Холідент» апробовано в умовах ТОВ «Леда» та ПАТ «ХФЗ «Червона зірка», а технологію виробництва і МКЯ лікувальних жувальних гумок «Лізодент С» перевірено на відтворюваність в АТ «Фармак».

Розроблено інформаційний лист № 131-2019 «Розробка технології стоматологічного гелю комбінованого складу», виданий МОЗ України, а також затверджено методичні рекомендації «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків», ухвалені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Результати дисертаційної роботи інтегровані в науково-дослідну роботу та освітній процес низки українських і зарубіжних ЗВО фармацевтичного та медичного профілю.

Ступінь обґрунтованості й достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій. Дисертаційні дослідження Маслій Юлії Сергіївни виконано на високому науковому рівні з використанням сучасних фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних, фармакологічних, а також статистичних методів аналізу. Усі експериментальні дані оброблено із застосуванням сучасних математично-статистичних методик та з посиланням на відповідні наукові джерела.

Основний зміст дисертації та його оцінка. У вступі Маслій Юлія Сергіївна означила актуальність тематики, сформулювала мету і завдання, визначила об'єкт і предмет, навела методи дослідження, описала наукову новизну, теоретичну і практичну цінність роботи, інформацію про особистий внесок, апробацію результатів досліджень, а також її структуру і обсяг.

У першому розділі розглянуто класифікацію, етіологію, патогенез, причини та наслідки найпоширеніших захворювань м'яких і твердих тканин

ротової порожнини, а також висвітлено основні засоби і способи їх профілактики та лікування. Охарактеризовано дентальний гель та лікувальні жувальні гумки як раціональні лікарські форми для лікування та профілактики стоматологічних захворювань.

У **другому розділі** теоретично обґрунтовано загальний методологічний підхід до розроблення оригінальних складів дентального гелю та гумок жувальних лікувальних для застосування у стоматології, обрано об'єкти досліджень та обґрунтовано вибір основи. Представлено основні вимоги, що висуваються до препаратів для використання у стоматологічній практиці. Визначено стратегію та обґрунтовано науково-методологічний підхід, що складається з 3-х блоків: інформаційно-пошукового, фармакотехнологічного та стандартизаційно-фармакологічного. Визначено коло методів органолептичних, фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та біологічних досліджень, необхідних для розроблення оптимального складу, створення раціональної технології комбінованих стоматологічних препаратів і перевірки їх якості.

Третій розділ. З використанням бази даних Компендіум та Державного реєстру ЛЗ України проаналізовано асортимент стоматологічних препаратів для місцевого застосування на вітчизняному фармацевтичному ринку. Проаналізовано склад фірм-виробників, узагальнено структуру АФІ та показання до застосування для стоматологічних ЛЗ у формі гелю. Установлено, що актуальним напрямом фармацевтичної технології на сьогодні є розроблення нових якісних, конкурентоспроможних і доступних вітчизняних ЛЗ у формі дентальних гелів. А також доведена доречність включення до складу дентального гелю комбінації АФІ природного та синтетичного походження. Експериментальним шляхом авторкою встановлено раціональні концентрації діючих та допоміжних речовин. Розроблено раціональний склад та технологію дентального гелю «Холідент», що містить як АФІ комбінацію настойки «Фітодент», холіну саліцилату і лідокаїну гідрохлориду, як гелеву основу – поєднання гелеутворювача Polacril® 40P з мукозальним адгезивом OraRez® W-100L16, як консерванти – ніпагін та ніпазол, розчинник – воду очищену.

Четвертий розділ присвячений експериментальному обґрунтуванню складу та технології пресованих гумок жувальних лікувальних під умовною назвою «Лізодент С» для застосування у стоматології. Проведено маркетинговий аналіз світового і вітчизняного фармацевтичного ринку. Розраховано коефіцієнти ліквідності та адекватності платоспроможності лікувальних жувальних гумок для споживачів, результати яких свідчать про обмежену доступність досліджуваних лікарських засобів для широких верств населення України. Установлено оптимальні коригенти смаку і запаху, які є невід'єм-

ними компонентами жувальних гумок, та визначено їх раціональні концентрації. Шляхом проведення комплексу органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень розроблено оптимальний склад пресованих лікувальних жувальних гумок «Лізодент С» та науково обґрунтовано їх раціональну технологію виробництва. У процесі розробки визначено ключові критичні технологічні параметри, зокрема послідовність та умови змішування компонентів, зусилля пресування, вплив вологості навколишнього середовища, що мають суттєве значення для забезпечення стабільності, однорідності та біодоступності готової лікарської форми.

П'ятий розділ. У результаті проведених досліджень були розроблені методики якісного та кількісного аналізу, розроблено проєкт МКЯ, проведено визначення стабільності та експериментальним шляхом встановлено термін придатності дентального гелю «Холідент».

Розроблено методики якісного та кількісного аналізу кислоти аскорбінової та лізоциму гідрохлориду у складі лікувальних жувальних гумок «Лізодент С» та вивчені валідаційні характеристики. Розроблений лікарський засіб за випробуваннями на однорідність маси та однорідність вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів відповідає вимогам ДФУ. Визначено стабільність жувальних гумок «Лізодент С» за показниками, внесеними у проєкт МКЯ, та встановлено термін їх придатності.

У **шостому розділі** обговорено результати мікробіологічних і фармакологічних досліджень стоматологічних препаратів у формі гелю та гумок жувальних лікувальних.

Доведено швидкий антиноцицептивний ефект дентального гелю «Холідент» після нанесення, підтверджено достовірну знеболювальну дію, зниження вираженості місцевої запальної реакції та наявність помірної антиексудативної активності у порівнянні з референтним препаратом «Камістад®».

На основі мікробіологічних досліджень лікувальних жувальних гумок встановлено, що під впливом комбінації аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду, на відміну від їх окремого використання, спостерігається тенденція до пригнічення утворення біоплівки усіх досліджуваних мікроорганізмів. Комбінація АФІ також продемонструвала надійну здатність руйнувати добові біоплівки бактерій *L. plantarum* та грибів роду *Candida*.

Фармакологічні дослідження показали, що використання діючих речовин жувальних гумок не спричиняє токсичних або антипроліферативних ефектів, сприяє підвищенню антиоксидантного захисту та запобігає розвитку оксидативного стресу, що підтверджує безпечність обраних концентрацій АФІ та відсутність негативного впливу на життєздатність клітин. Крім того, встановлено коригуючий вплив активних компонентів на показники слино-

виділення, функціональний стан слинних залоз і антиоксидантний статус тканин, що наближалися до рівня інтактних тварин, що свідчить про позитивний терапевтичний ефект при лікуванні ксеростомії.

За результатами проведених досліджень обидва препарати, завдяки своїй мультимодальній дії, можна використовувати у комбінації або по чергово при профілактиці та лікуванні запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

У **Висновках** дисертаційної роботи чітко та послідовно узагальнено результати проведених експериментальних досліджень.

Проаналізувавши роботу в цілому, маю відмітити, що той великий масив експериментальних досліджень є логічним, ґрунтується на змістовному теоретичному матеріалі, прослідковується повна відповідність і дотримання експериментальної програми розробленому дизайну досліджень, наведеному у розділі 2 та інших відповідних розділах.

Тематика дисертаційної роботи актуальна для сучасної медицини й фармації.

У ході опонування дисертаційної роботи та аналізу наукових публікацій здобувачки фактів порушення академічної доброчесності не виявлено.

Поряд із позитивною характеристикою дисертаційної роботи, необхідно виокремити й деякі **зауваження та дискусійні питання**:

1. Чи не сприятиме пролонговане вивільнення АФІ на появу резистентних штамів патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів?
2. У роботі доцільним було б зазначити, чи проводився порівняльний аналіз з іншими марками карбомерів.
3. Технологічна схема виготовлення дентального гелю позиціонується як промислова, а чи можливе виконання всіх стадій в аптечному виробництві? Чи бачите Ви перспективи виготовлення Ваших лікарських форм в умовах аптеки?
4. У роботі подекуди зустрічаються невдалі вислови та одруківки.

Однак, наведені зауваження та побажання не знижують наукової і практичної значущості дисертаційної роботи.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

За результатами аналізу докторської дисертаційної роботи Маслій Юлії Сергіївни на тему: «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки», наукових публікацій, в яких висвітлені основні її положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених експериментальних досліджень, актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків

вона відповідає вимогам пунктів 7, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 року, вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 року № 40 та паспорту спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, а її авторка Маслій Юлія Сергіївна заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

професор кафедри
фармацевтичної технології і біофармації
Національного університету
охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика,
д. фарм. наук, професор



Анна ДРОЗДОВА

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]