

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, професора Білоус Світлани Богданівни, завідувачки кафедри технології ліків і біофармації ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» 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»**, подану до захисту у спеціалізовану вчену раду 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 патології різної етіології, зокрема захворювання пародонта та слизової оболонки ротової порожнини, карієс і його ускладнення та інші, які здатні погіршити якість життя пацієнтів, залишаються актуальною проблемою сучасної медицини. Лікування та профілактика даних захворювань часто полягає у використанні препаратів місцевої дії, які випускаються у різних лікарських формах – розчинах, гелях, пастах, аерозолях тощо і характеризуються різною тривалістю взаємодії з тканинами ротової порожнини, здатністю до зниження концентрації через розбавлення і вимивання лікарських речовин слиною, різною біодоступністю, необхідною частотою використання, зручністю застосування тощо.

На сьогодні в арсеналі лікарів є досить широкий асортимент лікарських засобів для лікування даної патології, однак жоден з них не є універсальним, що обумовлює необхідність пошуку і розробки нових стоматологічних лікарських засобів.

Тому дисертаційна робота Маслій Юлії Сергіївни, присвячена розробці та дослідженню стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та гумки жувальної лікувальної, які дозволять забезпечити мультифакторну і пролонговану дію на тканини ротової порожнини, є актуальною для сучасної медицини та фармації.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота Маслій Ю. С. є самостійною науково-дослідною роботою, що виконана в рамках теми наукової роботи Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Національного фармацевтичного університету.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.** У

дисертаційній роботі Маслій Ю. С. чітко сформульована мета та визначені основні задачі дослідження. Аналіз матеріалів дисертаційної роботи показав, що дисертаційні дослідження виконані на сучасному науковому рівні з використанням сучасних методів досліджень. Наукові положення, висновки та рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та логічно витікають з одержаних результатів. Тому наукові положення, висновки та наведені рекомендації слід вважати об'єктивними, достовірними та науково обґрунтованими.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі Ю. С. Маслій запропоновано науково-методологічний підхід до фармацевтичної розробки лікарських засобів у формі гелю дентального та гумки жувальної лікувальної.

Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та запропоновано технологію пресованих гумок жувальних лікувальних «Лізодент С», що містять як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) аскорбінову кислоту і лізоциму гідрохлорид, та дентального гелю «Холідент», що містить настойку «Фітодент», холіну саліцилат та лідокаїну гідрохлорид.

Уперше експериментально доведено можливість одержання пресованих гумок жувальних лікувальних на таблеткових машинах та запропоновано оригінальний спосіб уведення АФІ до їх складу: лізоциму гідрохлориду – із використанням технології попередньої вологої грануляції, аскорбінової кислоти – шляхом преміксингу до суміші грануляту лізоциму гідрохлориду з гумовою основою. Біофармацевтичними дослідженнями встановлено високу біодоступність гумок жувальних лікувальних.

Уперше застосовано комбінацію дозволеного для орального застосування гелеутворювача Polacril® 40P з мукозальним адгезивом OraRez® W-100L16 у складі дентального гелю, що дозволило забезпечити пролонговану дію гелю на слизовій оболонці ротової порожнини, а також покращити його структурно-механічні, адгезійні та біофармацевтичні властивості.

Новизна проведених досліджень захищена двома патентами України на винахід – № 122021 від 25.08.2020 р. «Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю» і № 122936 від 20.01.2021 р. «Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології» 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».

У реєстрі галузевих нововведень як нововведення зареєстровано «Гель стоматологічний» (Реєстр № 289/6/19) і «Гумка жувальна лікувальна для застосування у стоматології» (Реєстр № 291/6/19).

**Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.** Розроблений

автором науково-методологічний підхід є підґрунтям для створення нових стоматологічних лікарських засобів та впровадження їх у промислове виробництво.

За результатами дисертаційної роботи запропоновано два інноваційні стоматологічні лікарські засоби у формі гелю під умовною назвою «Холідент» та гумки жувальної лікувальної під умовною назвою «Лізодент С».

Технологію виготовлення дентального гелю «Холідент» апробовано в умовах екстемпорального відділу ТОВ «Леда», м. Харків та в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ “Червона зірка”», м. Харків.

Технологію виробництва гумок жувальних лікувальних «Лізодент С» перевірено на відтворюваність в умовах дослідно-промислової дільниці АТ «Фармак», м. Київ. МКЯ гумок жувальних лікувальних «Лізодент С» апробовано в умовах аналітичної лабораторії Департаменту досліджень та розробки АТ «Фармак», м. Київ.

За результатами дисертаційних досліджень розроблено інформаційний лист № 131-2019 «Розробка технології стоматологічного гелю комбінованого складу», який ухвалено ПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 106 від 26.03.2019 р.) та методичні рекомендації «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків», ухвалені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 107 від 29.10.2019 р.).

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес низки кафедр вітчизняних та зарубіжних закладів вищої освіти.

**Основний зміст дисертації та його оцінка.** Дисертаційна робота Маслій Юлії Сергіївни структурована відповідно до вимог МОН України. Вона складається зі вступу, шести розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація проілюстрована таблицями та рисунками.

Анотації українською та англійською мовами оформлені згідно з чинними вимогами.

У *вступі* обґрунтовано вибір теми дисертаційної роботи, наведено мету і завдання роботи, методи дослідження, наукову новизну, теоретичну і практичну значущість отриманих результатів, описано особистий вклад дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, вказано об'єм і структуру дисертації.

*Перший розділ* дисертації присвячений огляду літератури щодо сучасних методів і засобів профілактики та лікування стоматологічних захворювань, зокрема описані найпоширеніші захворювання м'яких і твердих тканин ротової порожнини, симптоми, причини та наслідки ксеростомії, а також описані дентальний гель та гумка жувальна лікувальна як раціональні лікарські форми для лікування та профілактики стоматологічних захворювань. У розділі описані важливі допоміжні речовини для виробництва гелів та гумок жувальних

лікувальних, зокрема гелеутворюючі основи для отримання дентальних гелів, серед яких різні марки карбомерів для орального застосування та аплікацій на слизові оболонки, гумові основи (еластомери) та інші ексципієнти – наповнювачі, пом'якшувачі, пластифікатори, підсолоджувачі, смакові добавки, ароматизатори, стабілізатори, барвники тощо. Зважаючи на те, що гумки жувальні лікувальні є, порівняно, новою твердою лікарською формою для доставки активних компонентів, у розділі описані методи, що використовуються для їх виготовлення, переваги та недоліки різних методів, а також доведено, що використання композицій Health in gum® забезпечить легке та швидке отримання гумок жувальних лікувальних без залучення складного технологічного обладнання, що, у свою чергу, зробить цю лікарську форму перспективною для впровадження у промислове виробництво України.

Розділ написаний на високому науково-методичному рівні з критичним аналізом сучасних джерел наукової літератури.

У другому розділі описаний науково-методологічний підхід до створення стоматологічних лікарських засобів, що складається з 3-х блоків: інформаційно-пошукового, фармакотехнологічного та стандартизаційно-фармакологічного. Теоретично обґрунтовано склад дентального гелю та гумок жувальних лікувальних для застосування у стоматології.

У розділі також наведена характеристика об'єктів дослідження – активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, використаних у складі стоматологічних лікарських засобів у формі гелю і гумок жувальних лікувальних, та описано методи органолептичних, фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та біологічних досліджень, необхідних для розробки оптимального складу і раціональної технології лікарських засобів і перевірки їх якості.

Третій розділ дисертації присвячений експериментальному обґрунтуванню складу та технології дентального гелю під умовною назвою «Холідент», зокрема вибору концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів у складі гелю, концентрації гелеутворювача, мукозального адгезиву, консерванту та їх концентрації, вивченню впливу рН на реологічні, текстурні та біофармацевтичні властивості гелю.

Досліджено якісний склад та кількісний вміст макро- та мікроелементів у настійці «Фітодент» та дентальному гелі «Холідент» і виявлено наявність 19 макро- та мікроелементів, необхідних та важливих для нормального перебігу процесів у ротовій порожнині, що сприятиме захисту тканин пародонта, слизових оболонок та зубів при різних патологічних процесах.

Обґрунтовано технологічні параметри виготовлення дентального гелю, на підставі яких розроблено технологію гелю і складено технологічну схему виробництва.

Четвертий розділ присвячений експериментальному обґрунтуванню

складу та технології гумок жувальних лікувальних під умовною назвою «Лізодент С», зокрема вибору активних фармацевтичних інгредієнтів, коригентів смаку, адсорбенту, обґрунтуванню способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти до складу пресованих лікувальних жувальних гумок. Визначено критичні стадії та параметри технологічного процесу виробництва гумок.

Слід відзначити, що на сьогодні гумки жувальні лікувальні не виробляються фармацевтичною промисловістю України, проте результати аналізу джерел наукової літератури та соціологічного опитування споживачів, наведені у розділі, свідчать про доцільність розробки та впровадження цієї лікарської форми на фармацевтичних підприємствах України.

*П'ятий розділ* дисертації присвячений розробці методик контролю якості, дослідженню стабільності і визначенню терміну придатності дентального гелю «Холідент» та гумок жувальних лікувальних «Лізодент С».

Ідентифікація флавоноїдів настойки «Фітодент» у гелі проведена методом ТНХ з використанням рутину в якості активного маркера. Кількісне визначення вмісту флавоноїдів в перерахунку на рутин проведено методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ та видимій ділянках спектру. Холіну саліцилат та лідокаїну гідрохлорид, а також консерванти – ніпагін та ніпазол у складі гелю «Холідент» одночасно ідентифікували методом ВЕРХ. Встановлено термін придатності гелю «Холідент» – 2 роки у тубах алюмінієвих за температури не вище 25°C.

Ідентифікацію аскорбінової кислоти у складі гумок жувальних лікувальних проводили за кольоровими реакціями, а кількісний аналіз – методом редокс-йодатометричного титрування з використанням крохмалю як індикатору, який є специфічним для вітаміну С. Ідентифікацію лізоциму гідрохлориду у складі гумок проводили за кольоровими реакціями та спектрофотометричним методом, для визначення його кількісного вмісту використовували метод спектрофотометрії в УФ області. Обґрунтовано вибір первинного пакування гумок жувальних лікувальних та встановлено термін їх придатності – 2 роки у стріп-пакуванні з фольги алюмінієвої за температури не вище 25°C.

Для методик кількісного визначення АФІ у досліджуваних лікарських формах вивчені валідаційні характеристики, які відповідали встановленим критеріям. За результатами проведених досліджень розроблено проекти МКЯ на дентальний гель «Холідент» та гумки жувальні лікувальні «Лізодент С».

*У шостому розділі* наведені результати мікробіологічних та фармакологічних досліджень розроблених лікарських засобів, зокрема результати дослідження специфічної фармакологічної активності дентального гелю «Холідент» – аналгетичної, антиексудативної та регенеративної дії; дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних «Лізодент С» на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини та їх дії на тлі

експериментальної ксеростомії у щурів.

Дослідженнями впливу АФІ жувальних гумок на ембріональні клітини нирки людини Нек293 встановлено відсутність токсичних антипроліферативних ефектів і незначну стимуляцію проліферації клітин, що позитивно впливатиме на клітини ротової порожнини при деструктивно-запальних захворюваннях пародонту та слизової оболонки.

Таким чином, результати досліджень, наведені у даному розділі показали, що обидва розроблені препарати можна використовувати у комбінації або по чергово для профілактики та лікування запальних захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота.

Дисертанткою сформульовано загальні висновки, які відповідають меті та поставленим завданням дослідження і логічно витікають з одержаних результатів.

Список використаної літератури оформлений згідно з чинними вимогами, містить 537 найменувань, з них 154 кирилицею та 383 латиницею.

Таким чином, в основу дисертації покладено методологічний підхід до розробки комбінованих лікарських засобів для застосування у стоматології та всебічні експериментальні дослідження з обґрунтування складу, опрацювання технології та розробки методів контролю якості.

Реферат дисертації повністю відповідає змісту та структурі дисертації.

**Повнота викладу наукових положень дисертації в наукових працях.** Основні положення дисертаційної роботи викладені у 73 наукових працях, з них 23 статті, 2 патенти України на винахід, 2 нововведення, 1 авторське свідоцтво на твір, 1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист та 43 тези доповідей.

Публікації автора дисертації висвітлюють основні положення усіх розділів дисертаційної роботи.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

**Зауваження і пропозиції.** Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу в цілому, відзначаючи її безперечну актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У розділі 3 при проведенні досліджень з розробки складу та технології дентального гелю під умовною назвою «Холідент» вибір концентрації холіну саліцилату, який належить до нестероїдних протизапальних препаратів, проводився за результатами вивчення антимікробної дії, необхідно було б пояснити, чим зумовлений такий підхід.
2. У розділі 4, присвяченому експериментальному обґрунтуванню складу та технології гумок жувальних лікувальних, як гумову основу використали основу Health in Gum® PWD-01, необхідно було б детальніше описати чому не досліджувались інші гумові основи.
3. Враховуючи одержані результати з розробки технології гумок жувальних лікувальних методом пресування на таблетковій машині, а також те, що

гумки жувальні лікувальні не виробляються фармацевтичною промисловістю України, у розділі 4 доцільно було б окреслити перспективи та можливості українських фармацевтичних виробників щодо впровадження у виробництво цієї лікарської форми.

4. Висновки до 3, 4 і 5 розділів є надто розлогими, їх можна було б узагальнити та скоротити.

**Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України.** На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота на тему «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки» є завершеною науковою працею і за обсягом виконаних досліджень, рівнем одержаних результатів, які в сукупності вирішують важливу науково-прикладну проблему – створення комбінованих лікарських засобів для стоматології, за науковим і практичним значенням, впровадженням результатів у практику та кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам пунктів 7, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою КМУ № 1197 від 17.11.2021 р., та паспорту спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, а її автор Маслій Юлія Сергіївна заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

#### Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри технології ліків і біофармації  
ДНП «Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького»,  
д. фарм. н., професор

Світлана БІЛОУС

Підпис проф. Світлани Білоус

