

ВІДГУК

офіційного опонента професора закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, доцента Хромильової Ольги Володимирівни на дисертаційну роботу **Маслій Юлії Сергіївни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки»**, поданої 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 є одними з найпоширеніших патологій у світі, що суттєво впливають на якість життя населення. За даними ВООЗ, понад 90% людей стикаються з проблемами ротової порожнини протягом життя. Незважаючи на широкий спектр доступних методів лікування та профілактики, потреба в ефективних, зручних і безпечних стоматологічних препаратах залишається надзвичайно актуальною. Одним із перспективних напрямів у фармацевтичній розробці є створення нових лікарських засобів у формі дентальних гелів і лікувальних жувальних гумок. Дентальні гелі забезпечують тривалу локальну дію активних компонентів, адгезію до слизової оболонки рота, зниження запалення та знеболення. З іншого боку, лікувальні жувальні гумки представляють сучасний фармацевтичний тренд у галузі стоматології та загальної медицини. Вони поєднують у собі профілактичні та терапевтичні властивості, сприяють механічному очищенню зубів, стимулюють слиновиділення та пролонговано вивільняють активні речовини. Завдяки своїй мобільності та зручності у застосуванні, такі препарати є особливо перспективними для використання в умовах активного способу життя. Розробка нових стоматологічних препаратів у цих формах сприятиме покращенню ефективності лікування та профілактики стоматологічних захворювань, підвищенню прихильності пацієнтів до терапії та зниженню фармакологічного навантаження на організм. Це особливо важливо в умовах зростаючої антибіотикорезистентності та необхідності впровадження нових підходів до боротьби з бактеріальними та запальними процесами в ротовій порожнині. Таким чином, дослідження та розробка інноваційних стоматологічних засобів у формі дентальних гелів і лікувальних жувальних гумок є актуальним напрямом, що має значний науковий, медичний і фармацевтичний потенціал. Враховуючи вищевикладане, представлена дисертаційна робота Маслій Ю.С. є безперечно актуальною та своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до планів проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Розробка

складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційної роботи розглянута на засіданні ЕПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 106 від 26.03.2019 р.) та затверджена на засіданні Вченої Ради НФаУ (протокол № 4 від 26.04.2024 р.).

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертаційна робота має цілеспрямований та ґрунтовний підхід до реалізації поставлених цілей. В ході проведених досліджень здобувачем вирішено наукову проблему створення стоматологічних лікарських засобів у формі лікувальних жувальних гумок та гелю дентального. Автором уперше теоретично обґрунтовано й експериментально розроблено склад та запропоновано оригінальну технологію виготовлення пресованих лікувальних жувальних гумок під умовною назвою «Лізодент С», що містять аскорбінову кислоту та лізоциму гідрохлорид як активні фармацевтичні інгредієнти, а також дентального гелю під умовною назвою «Холідент», до складу якого як діючі речовини входять настойка «Фітодент», холіну саліцилат та лідокаїну гідрохлорид. Результати досліджень підтвердили доцільність включення настойки «Фітодент» до складу дентального гелю, що дозволило зменшити негативний вплив етанолу на слизову оболонку ротової порожнини та тканини пародонту. Дисертантом уперше застосовано комбінацію дозволеного для орального застосування гелеутворювача Polacril® 40P та мукозального адгезиву OraRez® W-100L16 у складі дентального гелю, що забезпечило пролонговане перебування м'якого лікарського засобу на слизовій оболонці ротової порожнини і покращило його структурно-механічні, адгезійні та біофармацевтичні властивості. Автором уперше запропоновано підхід до вибору раціонального рН з урахуванням впливу цього показника на реологічні, текстурні та біофармацевтичні властивості дентального гелю. Встановлено, що діапазон рН 5,5-6,5 є оптимальним для розробленого стоматологічного лікарського засобу. Дисертантом уперше розроблено методику високоефективної рідинної хроматографії для одночасного аналізу АФІ (холіну саліцилату і лідокаїну гідрохлориду) та консервантів (ніпагіну та ніпазолу) в дентальному гелі «Холідент».

Дисертантом уперше одержано пресовані лікувальні жувальні гумки на таблеткових машинах з використанням жувальної основи Health in gum® PWD-01 (Cafosa, Іспанія), що робить цю лікарську форму перспективною для промислового виробництва в Україні. Автором уперше запропоновано оригінальний спосіб уведення АФІ до складу пресованих гумок, що покращило фізико-хімічні та технологічні властивості маси для пресування і забезпечило стабільність діючих компонентів. Проведені біофармацевтичні дослідження *in vitro* показали високу біодоступність лікувальних жувальних гумок. Визначена дисертантом оптимальна відносна вологість навколишнього середовища у виробничих приміщеннях для виготовлення гумок гарантує отримання якісного продукту. Автором проведено мікробіологічні та фармакологічні дослідження з використанням різних

клітинних ліній, уперше встановлено потенціювання та підсумовування дії активних компонентів лікувальних жувальних гумок.

Визначено стабільність розроблених препаратів, умови зберігання та термін придатності. Крім того, на дентальний гель «Холідент» та жувальні гумки «Лізодент С» розроблено проекти МКЯ. Установлено специфічну активність стоматологічних лікарських засобів та їх нешкідливість.

Новизна дисертаційних досліджень захищена двома патентами України на винахід та підтверджена отриманням свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України «Про реєстрацію авторського права на твір» на методичні рекомендації «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків». Зареєстровано 2 нововведення: «Гель стоматологічний» (№ 289/6/19) і «Гумка жувальна лікувальна для застосування у стоматології» (№ 291/6/19).

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Автором для розробки оптимального складу, технології і методик стандартизації інноваційних стоматологічних лікарських засобів у формі гелю під умовною назвою «Холідент» та лікувальних жувальних гумок під умовною назвою «Лізодент С» проведено комплексні фізико-хімічні, технологічні, біофармацевтичні, мікробіологічні та фармакологічні дослідження. Розроблено інформаційний лист № 131-2019 «Розробка технології стоматологічного гелю комбінованого складу», який видано МОЗ України. Технологію виготовлення дентального гелю «Холідент» апробовано в умовах екстемпорального відділу ТОВ «Леда», м. Харків (акт апробації від 05.01.2022 р.) та в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ “Червона зірка”», м. Харків (акт апробації від 17.05.2023 р.). Технологію виробництва і МКЯ гумок жувальних лікувальних «Лізодент С» опрацьовано та перевірено на відтворюваність в умовах дослідно-промислової дільниці АТ «Фармак», м. Київ (акт апробації від 14.12.2021 р.). Методики кількісного визначення АФІ в жувальних гумках опрацьовано та апробовано в умовах аналітичної лабораторії Департаменту досліджень та розробки АТ «Фармак», м. Київ (акт апробації від 14.12.2021 р.). Результати дисертаційної роботи запроваджені в науково-дослідну роботу та освітній процес низки українських і зарубіжних вищів. Отже, дослідження має значний внесок як у теоретичну, так і у практичну сферу фармацевтичної розробки стоматологічних препаратів, відкривши нові можливості для подальших досліджень та комерційного використання отриманих результатів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційне дослідження є добре спланованим, мета роботи і постановка завдань для вирішення цієї мети чітко сформульовані та аргументовані. Обсяг наукового матеріалу, наведений в дисертації, цілком достатній для обґрунтування основних положень і висновків, які враховують всі результати теоретичних та експериментальних досліджень. Висновки сформульовані чітко, коректно і лаконічно, є науково обґрунтованими та відповідають змісту наведеного

матеріалу. Достовірність одержаних автором результатів не викликає сумніву, враховуючи, що для інтерпретації одержаних експериментальних результатів використані сучасні методи, що дозволили об'єктивно і повно оцінити якісні та кількісні показники розроблених лікарських засобів. Вважаю, що поставлені в роботі завдання реалізовані повною мірою і на високому науковому рівні.

Повнота викладення матеріалів дослідження. Положення дисертаційної роботи викладені у 73 наукових працях, серед яких 23 статті (7 індексовано БД Scopus та Web of Science; 16 – у наукових фахових виданнях України та інших країн), 2 патенти України на винахід, 1 інформаційний лист, 2 нововведення у сфері охорони здоров'я, 1 методичні рекомендації, 1 авторське свідоцтво на твір. Матеріали фрагментів дисертаційної роботи також опубліковані в 43 тезах доповідей, які обговорювались на з'їздах та конференціях різних рівнів. Опубліковані роботи достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

Аналіз основного змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота викладена на 467 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту складає 325 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел інформації та додатків. Робота ілюстрована 67 таблицями та 77 рисунками. Список використаних джерел інформації налічує 537 найменувань, з них 154 кирилицею та 383 латиницею.

Реферат оформлений відповідно до вимог та відображає основні положення та висновки дисертації.

Дисертаційна робота починається з анотації, яка оформлена згідно вимог наказу № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» українською та англійською мовами. У вступі чітко сформульовані мета та завдання дослідження, а також окреслені основні здобутки щодо новизни та практичного значення роботи.

У *першому розділі (огляд літератури)* автор показав актуальність обраної теми, оскільки розповсюдженість стоматологічних захворювань перетворює їх на одну з найсерйозніших проблем громадського здоров'я. Для профілактики та лікування різних стоматологічних патологій необхідно обрати оптимальний, зручний для пацієнтів лікарський засіб місцевої дії з пролонгованим ефектом, до якого, зокрема, належать дентальні гелі та гумки жувальні лікувальні. Автором проаналізовано та узагальнено дані наукової літератури щодо сучасних методів лікування і профілактики захворювань зубів, пародонта, слизової оболонки ротової порожнини та симптомів ксеростомії. Крім того, дисертантом наведена характеристика обраних об'єктів дослідження як раціональних лікарських форм для лікування та профілактики стоматологічних захворювань.

У *другому розділі* дисертантом визначено стратегію та обґрунтовано алгоритм розроблення стоматологічних лікарських засобів у формі дентального гелю та лікувальних жувальних гумок. Автором теоретично

обґрунтовано склад дентального гелю та жувальних гумок для застосування у стоматології та представлено основні вимоги, що висуваються до препаратів для використання у стоматологічній практиці. В розділі наведено методи органолептичних, фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та біологічних досліджень, які необхідні для розробки оптимального складу, створення раціональної технології комбінованих препаратів і перевірки їх якості.

У *третьому розділі* дисертантом проведено аналіз асортименту стоматологічних препаратів для місцевого застосування на вітчизняному фармацевтичному ринку, що підтвердило актуальність розробки нових якісних, конкурентоспроможних і доступних дентальних гелів як важливого напрямку фармацевтичної технології. Автор представив результати комплексних досліджень, спрямованих на розробку раціонального складу дентального гелю, що містить комбінацію настойки «Фітодент», холіну саліцилату і лідокаїну гідрохлориду як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), а також поєднання гелеутворювача Polacril® 40P з мукозальним адгезивом OraRez® W-100L16 як гелеву основу, ніпагін та ніпазол як консерванти, а очищену воду як розчинник. У процесі досліджень було обрано оптимальну концентрацію гелеутворювача, введено мукоадгезивний полімер у раціональній кількості для подовження часу утримання гелю на слизових оболонках ротової порожнини і покращення його адгезивних властивостей. Крім того, дисертант провів випробування ефективності антимікробних консервантів, вибравши комбінацію ніпагін: ніпазол (у співвідношенні 3:1), що забезпечило кращі показники антимікробної дії порівняно з іншими консервантами. Авторкою розроблено технологію виробництва дентального гелю та встановлено основні критичні параметри.

У *четвертому розділі* автором наведені результати аналізу світового і вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів у формі гумок жувальних лікувальних. Дисертантом проведено комплекс досліджень з розроблення оптимального складу жувальних гумок під умовною назвою «Лізодент С». Установлено оптимальні коригенти смаку і запаху та визначено їх раціональні концентрації у складі препарату. Автором на підставі проведених досліджень визначено, що лізоциму гідрохлорид раціонально вводити до складу пресованих гумок із використанням технології попередньої вологої грануляції, а аскорбінову кислоту, для уникнення окиснення субстанції за умови контакту зі зволожувачем, шляхом преміксингу до суміші грануляту лізоциму гідрохлориду з гумовою основою. Дисертантом установлено, що процес одержання лікувальних жувальних гумок раціонально проводити при 40 % відносній вологості навколишнього середовища. В ході проведених досліджень автором обрано раціональне зусилля пресування, що позитивно вплинуло на текстуру гумок, профіль вивільнення діючих речовин та сенсорні відчуття під час жування. Одержані жувальні гумки відповідали вимогам ДФУ за стійкістю до роздавлювання та стираністю. Проведено біофармацевтичні дослідження та установлено високу

біодоступність розробленого лікарського засобу. Авторкою розроблено технологію та складено технологічну схему виробництва лікувальних жувальних гумок «Лізодент С».

П'ятий розділ містить результати досліджень щодо розробки методик якісного та кількісного аналізу дентального гелю «Холідент» та лікувальних жувальних гумок «Лізодент С». Для ідентифікації БАР у гелі запропоновано метод ТШХ в системі розчинників оцтова кислота P – мурашина кислота безводна P – вода P – етилацетат P (11 : 11 : 27 : 100). Кількісне визначення суми флавоноїдів в гелі проводили методом диференціальної спектрофотометрії за реакцією комплексоутворення з алюмінію хлоридом у перерахунку на рутин. Методика кількісного визначення була валідована. Усі валідаційні характеристики відповідали встановленим критеріям. Дисертантом розроблено та валідовано метод ВЕРХ для одночасного аналізу АФІ – холіну саліцилату і лідокаїну гідрохлориду та консервантів – ніпагіну та ніпазолу в дентальному гелі «Холідент». На дентальний гель «Холідент» розроблено проєкт МКЯ. Для якісного аналізу кислоти аскорбінової та лізоциму гідрохлориду у складі препарату «Лізодент С» автором запропоновані хімічні реакції. Кількісне визначення аскорбінової кислоти запропоновано проводити методом редокс-йодатометричного титрування, а лізоциму гідрохлориду – спектрофотометричним методом. Для розроблених методів вивчені валідаційні характеристики. Автором проведено визначення стабільності дентального гелю «Холідент» та гумок жувальних лікувальних «Лізодент С». Експериментальним шляхом встановлено термін придатності лікарських засобів – 2 роки за температури, що не перевищує 25°C.

Шостий розділ дисертації присвячений дослідженню мікробіологічних і фармакологічних властивостей стоматологічних препаратів у формі гелю та гумок жувальних лікувальних. Дисертантом досліджено специфічну дію розроблених лікарських засобів та доведено їх нешкідливість. Отримані результати досліджуваних фармакологічних показників дентального гелю під умовною назвою «Холідент» показали, що у порівнянні з референтним препаратом «Камістад®» розроблений препарат швидше відновлює больовий поріг, виявляючи достовірний знеболювальний ефект. Автором підтверджена здатність гелю «Холідент» стимулювати репаративні процеси та зменшувати місцеву запальну реакцію, що дозволяє його рекомендувати для лікування та профілактики запальних захворювань пародонта, слизової оболонки порожнини рота і патологій, що виникають під час адаптації до протезів.

Результати мікробіологічних досліджень лікувальних жувальних гумок показали, що під впливом комбінації аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду, на відміну від їх окремого використання, спостерігається тенденція до пригнічення утворення біоплівки всіх досліджуваних мікроорганізмів, що свідчить про потенціювання та підсумовування дії активних компонентів гумок. Запропонована дисертантом комбінація діючих речовин у складі жувальних гумок має проліферативний ефект, сприяє підвищенню антиоксидантного захисту, перешкоджає розвитку оксидативного

стресу та позитивно впливає на показники слиновідлення при лікуванні ксеростомії. Одержані дисертантом експериментальні дані дозволяють вважати розроблений препарат «Лізодент С» перспективним засобом для профілактики та лікування запальних захворювань пародонта, слизової оболонки, карієсу і симптомів ксеростомії.

Кожен розділ містить висновки, які точно узагальнюють отримані дані, а загальні висновки, наведені у кінці дисертації, відповідають поставленим завданням та змісту дисертаційної роботи і не викликають сумнівів.

Реферат повністю відповідає вимогам оформлення та чітко і ґрунтовно передає суть дисертаційного дослідження.

Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації. Дисертаційна робота безперечно має актуальність, новизну, теоретичне та практичне значення, а достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Вона написана сучасною, якісною, науковою мовою, має логічне та послідовне викладення. Під час опонування роботи та аналізу публікацій здобувачки не було виявлено порушень академічної доброчесності.

Дисертаційна робота Маслій Ю.С. має беззаперечно загальну позитивну оцінку. Проте поряд із позитивною оцінкою варто відмітити деякі зауваження та побажання:

1. На мій погляд таблиці, які займають 3 стор., можна представити в додатках (табл. 3.15, 4.1 та інші).

2. Вважаю, що в розділі 2 недоцільно наводити рисунки приладів фармакопейних методів дослідження.

3. На мій погляд аналіз асортименту стоматологічних препаратів для місцевого застосування на ринку України, представлений в третьому розділі, та маркетинговий аналіз асортименту гумок жувальних лікувальних на сучасному фармацевтичному ринку, наведений в розділі 4, доцільно навести в розділі 2.

4. У розділі 5 п. 5.1.2 «Визначення кількісного вмісту діючих речовин дентального гелю «Холідент» та п. 5.3.2 «Визначення кількісного вмісту діючих речовин у гумках жувальних лікувальних» доцільно навести таблиці з отриманими результатами досліджень.

5. У розділі 5 наведені таблиці дослідження стабільності препаратів дентального гелю «Холідент» (табл. 5.7) та ГЖЛ «Лізодент С» (табл. 5.21), на мій погляд вважаю за необхідне для наглядності додати графу дати проведення випробувань.

6. При визначенні кількісного вмісту діючих речовин Ви використовували стандартні зразки, бажано навести виробника, серії, а в додатках сертифікати їх якості.

Але вищезазначені зауваження не носять принципового характеру та не впливають на позитивну оцінку дисертації, а також на теоретичну та практичну значимість одержаних результатів.

В рамках наукової дискусії хотілося б почути відповіді дисертантки на такі запитання:

1. Поясніть, чому дослідження стабільності дентального гелю

«Холідент» проводили при температурі $(5\pm 3)^\circ\text{C}$?

2. Обґрунтуйте вибір препарату порівняння «Камістад» гель при проведенні дослідження специфічної фармакологічної активності дентального гелю «Холідент».

Рекомендації щодо використання результатів дослідження. Представлені у роботі підходи та методи дослідження у подальшому можна використовувати при розробці інших препаратів у формі дентальних гелів та пресованих лікувальних жувальних гумок. Отримані дисертанткою результати мають теоретичний та практичний інтерес та сприятимуть створенню нових лікарських засобів. Окремі досягнення роботи можуть бути реалізовані як фрагменти освітньо-професійних та освітньо-наукових програм в освітньому і науковому процесах для підготовки здобувачів профільних ЗВО та факультетів.

Висновок. За результатами аналізу дисертаційної роботи Маслій Юлії Сергіївни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки» за рівнем наукових публікацій та доповідей, за актуальністю, новизною, повнотою виконаних досліджень, теоретичною та практичною значимістю, відсутністю проявів академічної недоброчесності, робота відповідає вимогам пунктів 7, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 502 від 19.05.2023 та № 507 від 03.05.2024), а її авторка, **Маслій Юлія Сергіївна**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

професор закладу вищої освіти
кафедри фармацевтичної, органічної
та біоорганічної хімії Запорізького
державного медико-фармацевтичного
університету,
доктор фармацевтичних наук, доцент



ПІДТВЕРДЖУЮ
відділу кадрів Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
14 » 04 2025 р. Підпис

Ольга ХРОМИЛЬОВА

[Signature]