

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу **Кривої Крістини Володимирівни** на тему **«Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки дентальної адгезивної плівки»**, представлену до разової спеціалізованої вченої ради PhD 8409 у Національному фармацевтичному університеті для розгляду та проведення офіційного захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. Тема дисертаційної роботи Кривої Крістини Володимирівни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки дентальної адгезивної плівки» є своєчасною та надзвичайно актуальною з огляду на сучасні потреби стоматологічної практики та фармацевтичної науки.

Гіперестезія твердих тканин зубів залишається однією з найпоширеніших патологій, що значно погіршує якість життя пацієнтів та ускладнює проведення стоматологічного лікування. Існуючі лікарські форми, що використовуються для її терапії, мають низку обмежень: короткий час дії, недостатню ефективність при тяжких формах захворювання, симптоматичний, а не патогенетичний характер впливу.

Сучасна фармація і стоматологія вимагають створення інноваційних багатофункціональних засобів, які б поєднували ремінералізуючу, десенсибілізуючу та антимікробну активність. Вибір гідроксиапатиту кальцію (ГАК) як основного активного компонента обґрунтовано його природною біосумісністю, здатністю до відновлення мінеральної структури емалі та участю в процесах ремінералізації. Поєднання ГАК із антимікробними активними фармацевтичними інгредієнтами (метронідазолом і хлоргексидином біглюконатом) дозволяє комплексно

впливати на етіологічні фактори розвитку гіперестезії та карієсу, запобігаючи формуванню мікробних біоплівок.

Крім того, вибір форми лікарського засобу - дентальної адгезивної плівки - обумовлений її перевагами порівняно з традиційними формами: можливістю забезпечення пролонгованого місцевого ефекту, зниженням системної експозиції активних речовин, покращенням комплаєнтності пацієнтів та зручністю застосування.

Аналіз ринку стоматологічних засобів в Україні, проведений у рамках дисертаційного дослідження, підтвердив високу імпортозалежність цієї категорії продукції, що зумовлює актуальність створення вітчизняних аналогів із конкурентними характеристиками.

Таким чином, обрана тема дисертаційної роботи відповідає пріоритетним напрямам розвитку фармацевтичної науки і практики, має високу наукову і практичну значущість, сприяє вдосконаленню профілактики та лікування стоматологічних захворювань і розвитку фармацевтичної промисловості України.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Виконання дисертаційної роботи здійснювалось згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№0114U000945).

Наукова новизна одержаних результатів. На основі комплексних фізико-хімічних, біофармацевтичних, структурно-механічних, адгезійних і біологічних досліджень дисертанткою уперше науково обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію виготовлення нового лікарського засобу у вигляді дентальної адгезивної плівки комплексної дії, що містить гідроксиапатит кальцію та антимікробні активні фармацевтичні інгредієнти. Запропонований лікарський засіб призначений для ремінералізації емалі зубів, лікування та профілактики гіперестезії,

попередження формування мікробних біоплівок і елімінації патогенної мікрофлори.

Вперше обґрунтовано оптимальну технологічну стратегію введення гідроксиapatиту кальцію та антимікробних компонентів до складу лікарської форми, встановлено склад допоміжних речовин і розроблено технологічний процес, що забезпечує необхідні фізико-хімічні, хімічні, біофармацевтичні, структурно-механічні, адгезійні та біологічні характеристики лікарського засобу.

Також уперше визначено фізико-хімічні, біофармацевтичні, структурно-механічні, адгезійні та біологічні властивості розробленого лікарського засобу, запропоновано методики якісного й кількісного визначення гідроксиapatиту кальцію, метронідазолу та хлоргексидину біглюконату, встановлено показники якості готового препарату та сформовано специфікацію. Проведено дослідження стабільності лікарського засобу, встановлено оптимальні умови та термін його зберігання.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та запропоновано оригінальний лікарський засіб у формі дентальної адгезивної плівки комплексної дії під умовною назвою «ДентаГАК», що містить гідроксиapatит кальцію та антимікробні активні фармацевтичні інгредієнти. Препарат призначений для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії, запобігання утворенню мікробних біоплівок і елімінації патогенної мікрофлори. Розроблено раціональну технологію виробництва плівки, складено специфікацію на готовий лікарський засіб.

Технологічний процес виготовлення дентальної плівки пройшов успішну апробацію в умовах виробничого відділу ТОВ «Леда», м. Харків (акт апробації від 20 листопада 2024 року). Окремі результати дослідження впроваджено в освітньо-науковий процес профільних кафедр закладів вищої освіти України.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. На основі матеріалів дисертаційної роботи

опубліковано 10 наукових праць, серед яких 3 статті у фахових наукових виданнях, включаючи одну статтю, надруковану у періодичному науковому журналі, що індексується в базі даних Scopus, а також 3 тези доповідей.

Аналіз дисертаційної роботи. Дисертаційна робота викладена на 213 сторінках друкованого тексту й включає вступ, п'ять розділів, висновки, список використаних джерел та додатки. Основний текст займає 168 сторінок, містить 45 таблиць і 26 рисунків. Список літературних джерел налічує 194 позиції.

У *першому розділі* представлено аналіз літературних даних щодо сучасних підходів до профілактики та лікування захворювань зубної емалі. Розглянуто етіологічні чинники та патогенез гіперестезії зубів, узагальнено основні стратегії терапії гіперчутливості емалі, обґрунтовано доцільність застосування гідроксиапатиту у стоматологічній практиці та використання протимікробних активних фармацевтичних інгредієнтів для профілактики розвитку карієсу. Особливу увагу приділено впливу антимікробних засобів на мікрофлору ротової порожнини та процес утворення зубного нальоту. Окремо проаналізовано перспективність використання полімерних плівок у стоматології.

Другий розділ присвячено теоретичному обґрунтуванню загальної концепції розроблення дентальної адгезивної плівки на основі гідроксиапатиту кальцію та антимікробних активних компонентів. Подано характеристику використаних активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, а також описано методи дослідження, застосовані у виконанні роботи.

У *третьому розділі* представлено результати маркетингового та організаційно-економічного обґрунтування створення нового стоматологічного засобу з використанням ГАК та антимікробних АФІ. Досліджено структуру ринку засобів для профілактики та лікування стоматологічних захворювань в Україні. Виявлено, що близько 90% цього

ринку залежить від імпорту, проаналізовано асортимент продукції за країнами-виробниками, брендами та формами випуску.

Вивчено фізико-хімічні характеристики ГАК. Встановлено його термічну стабільність, полідисперсність і здатність до агломерації, що впливає на рівномірність розподілу в стоматологічних засобах. Проведено дослідження дисперсійних середовищ; найкращі результати отримано для сумішей з водою, гліцерином, макроголом 400 та полісорбатом 80. Остаточним вибором стало середовище, яке забезпечує рівномірний розподіл частинок і задовільні фізико-хімічні характеристики.

Досліджено седиментаційні, агрегативні, фізико-хімічні та органолептичні властивості зразків плівок. Встановлено, що найкращі характеристики мають плівки на основі ПВС, макро голу 400 та гліцерину.

Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що концентрація метронідазолу та хлоргексидину біглюконату $0,05 \text{ мг/см}^2$ забезпечує високі антимікробні властивості плівок.

На основі всебічних досліджень розроблено склад дентальних плівок «Дента-ГАК», що включає ГАК, метронідазол, хлоргексидину біглюконат, ПВС, гліцерин, макрогол 400 і воду очищену.

У четвертому розділі висвітлено результати дослідження структурно-механічних та адгезійних характеристик плівок, виготовлених за різними технологічними режимами створення плівкової маси. Встановлено оптимальні параметри процесу. Обґрунтовано технологію виготовлення плівок під назвою «ДентаГАК», визначено ключові параметри виробництва на кожному етапі.

Проаналізовано структурно-механічні характеристики плівок «ДентаГАК», такі як товщина, міцність на розрив, здатність до розтягування, адгезивність, а також пікову силу (адгезивність) і роботу адгезії. Дослідження серій плівок за різними температурними умовами зберігання показало однорідність результатів для всіх зразків. Встановлено допустимі межі специфікаційних показників.

Розглянуто методи фармацевтичного аналізу антимікробних АФІ у складі плівок «ДентаГАК». Запропоновано ідентифікацію та методи кількісного визначення ГАК, метронідазолу та хлоргексидину. Доведено відтворюваність та надійність методів.

Вивчено фізико-хімічні властивості плівок (осмотична активність, вивільнення АФІ, рН, розчинення), що продемонстрували схожість результатів для всіх серій зразків. Обґрунтовано допустимі межі специфікаційних показників.

Розроблено специфікацію якості «ДентаГАК». Дослідження стабільності дентальних плівок в умовах зберігання за температур від +15 °С до +25 °С та від +2 °С до +8 °С підтвердили стабільність продукції протягом 2 років за температури від +2 °С до +25 °С.

У п'ятому розділі наведено результати обговорення біологічних виробувань. Встановлено збереження антимікробних властивостей плівок тому ж рівні, що і для зразків на момент виготовлення. Встановлено відповідність критеріям прийнятності ДФУ за показником «мікробіологічна чистота» та мікробіологічну стабільність розробленого ЛЗ протягом 24 міс. зберігання.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є результатом самостійної наукової діяльності аспірантки. Разом із науковою керівницею, проф. О. А. Рубан, визначено мету, завдання, методологію досліджень, а також теоретично обґрунтовано склад та технологію створення дентальних плівок.

Аспірантка особисто провела аналіз і систематизацію наукової літератури з теми дослідження, а також вивчила структуру українського ринку лікарських, косметичних та стоматологічних засобів для відновлення процесів мінералізації зубних тканин, профілактики та лікування гіперестезії. Експериментальна частина досліджень, яка включала розробку оптимального складу, технології отримання та аналізу дентальної адгезивної плівки, також

виконана здобувачкою. Вона провела дослідження стабільності препарату під час зберігання.

Наукові праці, опубліковані у фахових виданнях у співавторстві з О. А. Рубан, Ю. С. Маслій, Н. А. Гербіною, Т. О. Пономаренко, О. С. Калюжною, О. А. Євтіфєєвою, І. В. Ковалевською, О. О. Ляпуною, О. М. Євтушенко, включали планування та виконання експериментів, аналіз, систематизацію й узагальнення результатів, а також підготовку матеріалів до публікації. Аспірантка є авторкою фактичного матеріалу і основного творчого доробку.

Таким чином, тематика дисертаційної роботи Кривої К. В. є важливою для сучасної медицини та фармації, а результати досліджень і висновки чітко відповідають поставленим завданням.

Зауваження і пропозиції.

Загалом позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Кривої К. В., відзначаючи її важливість, наукову новизну та практичну цінність, вважаю доцільним висловити кілька зауважень і рекомендацій:

1. У розділі 3 надано деталізований маркетинговий та організаційно-економічний аналіз, який є занадто розлогим. Доречним було б його скоротити, зокрема за рахунок вилучення інформації про рослинні компоненти у складі стоматологічних засобів, про які в роботі більше ніде не згадується.

2. При вивченні властивостей модельних зразків плівок (розділ 3) доречним було б використовувати наскрізну однотипову нумерацію зразків, що дозволило б легше сприймати інформацію.

3. Деякі таблиці є занадто об'ємними і їх було б доцільно винести у додатки, зокрема табл. 4.3, 4.14 тощо.

4. Подекуди зустрічаються невдалі висловлювання та одруківки.

У рамках наукової дискусії вважаю важливим, щоб здобувачка надала відповіді на такі запитання:

1. Поясніть детальніше вибір концентрації гліцерину 4 %, адже структурно-механічні властивості зразків плівок із 4 % гліцерину нижче ніж для більших концентрацій (6, 8, 10 %).

2. При виборі полімера в основі плівки за адгезійними характеристиками найкращим був зразок з ГЕЦ, який має майже в 2 рази вище показники адгезії. Але прикріплення є важливою характеристикою у вашій розробці, чому ви зупиняєтесь на зразках із ПВС?

Висновок

Ознайомившись із дисертацією Кривої Крістіни Володимирівни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки дентальної адгезивної плівки», а також із науковими статтями, які відображають основні результати цього дослідження, можна дійти висновку, що представлена робота є актуальним і завершеним науковим дослідженням. У ній розкрито нові наукові дані, підтверджені сучасними методами планування й аналізу. Дисертація вирізняється науковою новизною, практичною значущістю та відповідає принципам академічної доброчесності.

З огляду на новизну, актуальність, масштаб дослідження, рівень упровадження отриманих результатів і їх практичну цінність, дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44. Авторка роботи, Крива Крістіна Володимирівна, цілком заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» у галузі знань «Охорона здоров'я».

Рецензентка:

професорка кафедри
аптечної технології ліків

Національного фармацевтичного
університету,
д. фарм. наук, професор

Світлана ЗУЙКІНА