

ВІДГУК
на дисертаційну роботу
Кривої Крістіни Володимирівни

«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 на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми. Актуальність теми дисертаційного дослідження «Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки дентальної адгезивної плівки» зумовлена високою поширеністю гіперестезії твердих тканин зубів, що істотно знижує якість життя пацієнтів та потребує ефективних підходів до її лікування та профілактики. Незважаючи на наявність широкого спектру стоматологічних засобів, більшість з них мають обмежену ефективність або лише симптоматичну дію, не усуваючи основні патогенетичні механізми захворювання.

Одним із перспективних напрямів сучасної стоматології є створення багатофункціональних лікарських форм, які поєднують ремінералізуючу, антикарієсогенну та антимікробну дії. Використання гідроксиапатиту кальцію як основного компонента дентальної плівки є науково обґрунтованим і підтвердженим ефективним підходом, зважаючи на його високу біосумісність, здатність до відновлення емалі та підтримки її мінерального складу. Крім того, розробка адгезивної плівки, здатної локально діяти в порожнині рота, забезпечує тривалий терапевтичний ефект, зменшує ризик побічних дій, підвищує комплаєнтність пацієнтів. Важливо й те, що обґрунтоване поєднання гідроксиапатиту з антимікробними активними фармацевтичними інгредієнтами сприяє ефективній профілактиці карієсу та інфекційних ускладнень.

Маркетингові та фармацевтико-економічні дослідження доводять доцільність впровадження подібного засобу на український ринок, зважаючи на високу імпортозалежність та обмеженість вітчизняного асортименту стоматологічних препаратів. Таким чином, тема дисертаційної роботи є актуальною як у науковому, так і в практичному аспектах, сприяючи розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі та підвищенню ефективності стоматологічної допомоги.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945).

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертантом на основі фізико-хімічних, біофармацевтичних, структурно-механічних, адгезійних та біологічних досліджень науково обґрунтовано та експериментально опрацьовано склад і технологію виробництва нового ЛЗ у вигляді дентальної адгезивної плівки комплексної дії з гідроксиапатитом кальцію (ГАК), метронідазолом та хлоргексидину біглюконатом, яка забезпечує ремінералізуючий, антимікробний та десенсибілізуючий ефекти. Розроблено та науково обґрунтовано оптимальну технологію виготовлення дентальної плівки з урахуванням структурно-механічних, адгезійних та фізико-хімічних властивостей лікарської форми, що забезпечують її ефективне застосування в стоматологічній практиці.

Вперше обґрунтовано та підтверджено експериментально доцільність використання трикомпонентної дисперсійної системи (вода очищена, гліцерин, макрогол 400) як середовища для рівномірного розподілу ГАК у плівковій масі, що забезпечує стабільність препарату. Теоретично обґрунтовано та експериментально встановлено оптимальні концентрації ГАК та антимікробних АФІ (метронідазолу та хлоргексидину біглюконату) у складі плівки, які

забезпечують високі ремінералізуючу дію та антимікробну активність при збереженні стабільності форми та тривалості дії.

Розроблено і валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення ГАК, метронідазолу та хлоргексидину біглюконату у складі дентальної плівки, які є надійними, відтворюваними та придатними для впровадження у фармацевтичний аналіз. Вперше визначено специфікаційні показники якості дентальних плівок з урахуванням показників міцності на розтягування, адгезивності, товщини, рН, часу розчинення та мікробіологічної чистоти, що відповідають вимогам до сучасних лікарських засобів місцевої дії в стоматології.

Встановлено стабільність розробленого лікарського засобу «ДентаГАК» протягом 24 місяців зберігання за різних температурних режимів, що підтверджує його придатність до промислового виробництва та тривалого застосування.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами проведених досліджень розроблено та запропоновано новий ЛЗ у формі дентальної адгезивної плівки під умовною назвою «ДентаГАК» для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії зубів, запобігання формування мікробних біоплівок, елімінації патогенної мікрофлори. Розроблені специфікація на препарат та раціональна технологія виробництва. Технологію виготовлення розробленого ЛЗ апробовано в умовах виробничого відділу ТОВ «Леда», м. Харків (акт апробації від 20 листопада 2024 р.).

Фрагменти дисертаційної роботи упроваджено в освітній процес низки профільних кафедр закладів вищої освіти України.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дослідження проведено на високому сучасному науковому рівні. Усі наукові висновки, положення та практичні рекомендації ґрунтуються на достовірному експериментальному матеріалі та логічно впливають із отриманих результатів. Загальні висновки дисертаційної роботи сформульовані чітко, лаконічно й повністю відображають

основні досягнення дослідження, не викликаючи сумнівів у своїй достовірності. Представлений у дисертації матеріал Кривої К.В. є новаторським і має значний потенціал для впровадження у практичну фармацевтичну діяльність.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових робіт, серед яких 3 статті, з яких 1 опублікована у журналі, проіндексованому у базі даних Scopus, 7 тез доповідей.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків. Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 165 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 45 таблицями та 26 рисунками. Список використаних джерел містить 193 найменування.

У *вступі* автор дисертаційної роботи обґрунтовує актуальність обраної теми, визначає мету та основні завдання дослідження, описує застосовані методи, підкреслює наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів. Також подається інформація про особистий внесок здобувача, апробацію наукових положень дисертації, а також її загальний обсяг і структуру.

У *першому розділі* дисертантом розглянуто сучасний стан профілактики та лікування захворювань зубної емалі. Зазначено, що гіперестезія твердих тканин зубів є широко розповсюдженим явищем, яке супроводжується больовим синдромом, що негативно впливає на якість життя пацієнтів. Обґрунтовано доцільність застосування ГАК у стоматологічній практиці, підкреслено, що його лікувальні властивості залежать від джерела сировини, методу синтезу, фазового складу і розміру частинок. Доведено зв'язок між карієсом і розвитком гіперестезії. Описано перспективи застосування антимікробних АФІ у складі комплексної терапії для запобігання карієсу.

Також автором проаналізовано використання полімерних матеріалів у стоматологічних лікарських засобах, акцентуючи увагу на ефективності плівок у зниженні чутливості дентину, профілактиці та ранньому лікуванні карієсу, а також наданні естетичного ефекту.

У *другому розділі* наведено загальну концепцію дослідження, інформацію про характеристику об'єктів та методи проведення дослідження.

У *третьому розділі* наведено результати маркетингового та економічного аналізу доцільності розробки та впровадження на український ринок нового стоматологічного засобу на основі ГАК з антимікробними АФІ. Досліджено ринок засобів для профілактики та лікування стоматологічних хвороб, встановлено його 90% імпортозалежність, а також стабільність внутрішнього попиту. Проведено аналіз складу десенситивних препаратів, виділено найуживаніші АФІ, серед яких ГАК займає провідну позицію завдяки своїй біосумісності, безпечності та зручності.

У технолого-аналітичній частині оцінено термічну стабільність та кристалографічні властивості ГАК, виявлено можливість агломерації частинок, що враховано при виборі дисперсійного середовища. Найкращі результати показали трикомпонентні системи (вода, гліцерин, макрогол 400). Виготовлені зразки плівок на основі ПВС, макроголу та гліцерину продемонстрували задовільні фізико-хімічні, механічні та органолептичні характеристики.

Оптимізовано склад плівкової основи (ПВС - 5%, гліцерин - 4%, макрогол 400 - 2%). Для підбору ефективних концентрацій АФІ проведено мікробіологічні дослідження зразків із метронідазолом та хлоргексидином. Найкращі антимікробні властивості виявлено при концентраціях по 0,05 мг/см².

У підсумку розроблено нову композицію дентальної плівки під умовною назвою «Дента-ГАК», що поєднує ГАК, метронідазол, хлоргексидин біглюконат і допоміжні речовини, перспективну для впровадження у стоматологічну практику.

У *четвертому розділі* подано результати досліджень структурно-механічних та адгезійних властивостей плівок, виготовлених за різних технологічних умов, що дозволило обґрунтувати оптимальні параметри процесу: гомогенізація при 10 000 об/хв упродовж 10–15 хв, деаерація при 60 °С і 24 об/хв протягом 20 хв. Описано раціональну технологію виготовлення плівки «ДентаГАК», яка включає етапи підготовки сировини, отримання концентратів ГАК і АФІ, приготування плівкоутворюючого розчину, формування, сушіння, нарізки та пакування плівок. Визначено критичні точки на кожному етапі виробництва.

Досліджено механічні властивості (товщина, міцність на розрив, еластичність, адгезивність) зразків різних серій за різних умов зберігання. Отримано стабільні та однорідні результати, що дозволило встановити специфікаційні межі для контролю якості.

Проведено аналіз методів контролю АФІ у складі плівок: якісне визначення ГАК - реакціями на іони кальцію і фосфату; кількісне визначення ГАК - комплексонометрично. Метронідазол і хлоргексидин ідентифікували методом ТШХ і хімічними реакціями, кількісний вміст - методом ВЕРХ. Методи підтверджено як надійні та відтворювані.

Оцінено фізико-хімічні властивості плівок: осмотичну активність, рН, розчинення, вивільнення АФІ - результати усіх серій зразків були подібними. Сформовано специфікацію якості, яка включає зовнішній вигляд, ідентифікацію та кількісний вміст компонентів, механічні характеристики, мікробіологічну чистоту та термін придатності.

Проведені дослідження стабільності підтвердили збереження властивостей плівок «ДентаГАК» протягом 2 років за температури від +2 °С до +25 °С.

У *п'ятому розділі* представлено результати біологічного оцінювання дентальних плівок «ДентаГАК». Досліджено збереження їх антимікробної активності протягом 2 років зберігання за різних температур (від +2 °С до +25 °С). Встановлено, що антимікробні властивості залишаються на рівні зразків у момент

виготовлення. Розроблено та апробовано методики визначення кількості аеробних мікроорганізмів, дріжджів і плісневих грибів. За результатами мікробіологічних досліджень підтверджено відповідність плівок «ДентаГАК» вимогам ДФУ щодо мікробіологічної чистоти, а також стабільність їх властивостей протягом 24 місяців.

Слід відзначити, що експериментальна частина дисертаційного дослідження виконана на високому науковому рівні й має ґрунтовне теоретичне та практичне підґрунтя. Сформульовані висновки є логічним результатом якісно проведених експериментів і повністю відповідають поставленим цілям і завданням дослідження.

Список літератури наведено у порядку згадування в тексті та оформлено відповідно до чинних нормативних вимог.

У **додатках** містяться акти впровадження результатів роботи у науково-дослідну діяльність профільних кафедр закладів вищої освіти України та акт апробації технології в умовах виробничого відділу ТОВ «Леда».

Зауваження і пропозиції

Оцінюючи дисертаційну роботу загалом позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, вважаю за необхідне висловити наступні зауваження і пропозиції:

1. У розділі 3 наведено загальні характеристики ринку, проте бракує аналізу динаміки його розвитку за останні роки, що дозволило б більш повно оцінити перспективи впровадження нового засобу.

2. Незважаючи на згадування про органолептичні властивості модельних зразків плівок, зокрема при виключенні зразків плівок із полісорбатом-80, відсутні конкретні результати або критерії їх оцінювання, що є важливим для стоматологічних препаратів.

3. При виборі концентрації ГАК не вистачає деталізованого пояснення щодо очікуваного механізму дії ГАК на мікроорганізми. Бажано розширити опис впливу

ГАК на мікробні біоплівки, зокрема, за рахунок антикарієсогенних властивостей, і додати посилання на попередні наукові роботи, які підтверджують цю дію.

4. У тексті подекуди трапляються складні конструкції, які можна спростити для більш чіткого викладу.

Проте наведені зауваження не є принциповими, не зменшують позитивне враження від дисертаційної роботи, яка є закінченим дослідженням з достатньою науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на такі запитання:

1. При виборі концентрації антимікробних АФІ Ви визначали антимікробні властивості зразків ще і за консервуючою дією. Обґрунтуйте доцільність цього дослідження?

2. До показників якості на розроблений препарат Ви внесли структурно-механічні показники – міцність на розрив, міцність на розтягування. Чим було обумовлено внесення до специфікації саме цих показників, адже вони не регламентовані ДФУ?

Рекомендації щодо використання дисертаційного дослідження. Результати досліджень можуть бути використані для розробки стоматологічних лікарських форм та в науково-дослідному та навчальному процесі профільних кафедр закладів вищої освіти України.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота «Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки дентальної адгезивної плівки» повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44.

Висновок. Після ознайомлення з дисертацією Кривої Крістини Володимирівни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки дентальної адгезивної плівки», а також науковими працями, що висвітлюють основні результати цього дослідження, можна зробити висновок, що дана робота є актуальним і завершеним науковим дослідженням. У ній представлено нові наукові результати, обґрунтовані сучасними методами планування та аналізу досліджень. Робота вирізняється науковою новизною, практичною значущістю та виконана без порушень академічної доброчесності.

За новизною, актуальністю, обсягом досліджень, рівнем упровадження одержаних результатів та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її авторка, Крива Крістіна Володимирівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

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

Лена ДАВТЯН



Завідувач кафедри
Лена ДАВТЯН
Засвідчується
20

