

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

Дисертаційна робота «Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки дентальної адгезивної плівки» присвячена вирішенню важливої проблеми стоматологічної практики — лікування та профілактики гіперестезії твердих тканин зубів, яка має суттєвий вплив на якість життя пацієнтів. На тлі обмеженої ефективності існуючих засобів розробка багатофункціональної дентальної адгезивної плівки із ремінералізуючими й антимікробними властивостями є вкрай актуальною. Застосування гідроксиапатиту кальцію, метронідазолу та хлоргексидину біглюконату обґрунтоване сучасними вимогами до стоматологічних препаратів місцевої дії. Додаткову актуальність роботи підкреслюють маркетингові дослідження, що показали високу імпортозалежність українського ринку і потребу у вітчизняних стоматологічних лікарських засобах.

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

Дисертанткою теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад нової лікарської форми - дентальної плівки «ДентаГАЗ». Вперше застосовано

трикомпонентну дисперсійну систему (вода - гліцерин - макрогол 400) для стабілізації розподілу гідроксиapatиту у плівці. Встановлено оптимальні концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів, які забезпечують одночасну ремінералізацію емалі, десенсибілізацію та антимікробний ефект. Розроблено, оптимізовано та валідовано методики контролю якості, у тому числі комплексонометрію та високоефективну рідинну хроматографію для кількісного визначення компонентів. Доведено стабільність плівки протягом 24 місяців зберігання.

Практичне значення одержаних результатів

Розроблений препарат у формі дентальної адгезивної плівки під умовною назвою «ДентаГАК» для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії зубів, запобігання формування мікробних біоплівки, елімінації патогенної мікрофлори має перспективи для промислового виробництва та широкого застосування в стоматологічній практиці.

Технологія виготовлення апробована у виробничих умовах ТОВ «Леда», окремі результати впроваджені у навчальний процес профільних кафедр.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Усі висновки та рекомендації підтверджені достатнім обсягом експериментальних даних, одержаних із застосуванням сучасних валідованих методів. Висновки логічно впливають із поставлених завдань і досягнутих результатів, що засвідчує високу наукову обґрунтованість дослідження. Представлена у роботі Кривої К.В. інформація 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 дисертаційної роботи

Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту складає 165 сторінок друкованого тексту, містить 45 таблиць та 26 рисунків. Список використаних джерел містить 193 найменування.

У вступі дисертанткою обґрунтовано актуальність вибраної тематики, чітко сформульовано мету дослідження, визначено основні завдання, об'єкти та методи дослідження. Висвітлено наукову новизну, практичне значення результатів роботи, особистий внесок здобувача, дано характеристику апробації основних положень дослідження.

Перший розділ присвячено аналізу сучасного стану профілактики та терапії гіперестезії зубної емалі. Детально викладено теорії виникнення захворювання, клінічні прояви та основні патогенетичні механізми. Встановлено доцільність застосування гідроксиапатиту кальцію як ефективного ремінералізуючого агента. Окрему увагу приділено аналізу можливостей використання протимікробних активних фармацевтичних інгредієнтів для профілактики карієсу у складі комплексної терапії гіперестезії. Розглянуто перспективи застосування полімерних матеріалів для створення стоматологічних плівок, які забезпечують захист дентину, зниження чутливості й профілактику карієсу.

Другий розділ описує загальну концепцію дослідження, обґрунтування вибору активних і допоміжних речовин для створення лікарської форми. Подано характеристику субстанцій та методів дослідження.

Третій розділ містить результати маркетингового та організаційно-економічного обґрунтування розробки нового стоматологічного засобу. Проаналізовано структуру українського ринку, доведено його 90% імпортозалежність та стабільність внутрішнього попиту на засоби для профілактики і лікування стоматологічних захворювань. Визначено домінуючу роль гідроксиапатиту серед інших активних компонентів у десенситивних засобах.

Вивчено склад і характеристики конкурентних продуктів, що підтвердило актуальність створення нового препарату вітчизняного виробництва.

Досліджено кристалографічні властивості субстанції гідроксиапатиту кальцію (ГАК) під торговою назвою «Kalident Powder 100». Встановлено, що дана субстанція характеризується полідисперсністю та схильністю до агрегації, що може негативно впливати на рівномірність її розподілу в стоматологічній лікарській формі. Водночас показано можливість одержання стабільної дисперсії з частинками невеликого розміру.

Вивчено вплив різних за природою дисперсійних середовищ (водних та неводних) на фізико-хімічні характеристики ГАК. Найбільші зміни форми, розміру та однорідності розподілу частинок спостерігалися у поєднанні ГАК із гідрофільними рідинами. Доведено, що використання комбінованих систем розчинників, до складу яких входять очищена вода, полісорбат 80, гліцерин та макрогол 400, сприяє рівномірному розподілу порошку в об'ємі композиції з оптимальними характеристиками частинок. Остаточний вибір дисперсійного середовища здійснено на основі дослідження розподілу ГАК у трикомпонентних системах. За результатами мікроскопічного та органолептичного аналізу оптимальним середовищем визначено суміш води, гліцерину та макроголу 400.

Зразки плівок виготовляли методом поливу. Досліджено седиментаційні, агрегативні, фізико-хімічні й органолептичні властивості отриманих плівок. Найкращі результати продемонстрували плівки на основі полівінілового спирту (ПВС), гідроксіетилцелюлози (ГЕЦ) та гідроксипропілцелюлози (ГПЦ), при цьому оптимальні характеристики були у зразка на основі ПВС із додаванням макроголу 400 та гліцерину.

Проведено дослідження структурно-механічних, адгезійних і фізико-хімічних властивостей зразків із різним вмістом пластифікатора (гліцерину), що дозволило обґрунтувати раціональний склад плівкової основи.

Для визначення оптимальної концентрації антимікробних активних фармацевтичних інгредієнтів проведено мікробіологічні дослідження модельних зразків плівок із різним вмістом метронідазолу та хлоргексидину біглюконату. Встановлено поступове підвищення антимікробної активності зразків зі збільшенням концентрації компонентів від 0,01 до 0,05 мг/см². Досліджено також вплив гідроксиapatиту на антимікробні властивості плівок. На основі отриманих даних оптимальними обрано концентрації метронідазолу та хлоргексидину біглюконату по 0,05 мг/см².

За підсумками комплексу проведених досліджень розроблено склад дентальної адгезивної плівки під умовною назвою «Дента-ГАК», до якої входять гідроксиapatит кальцію, метронідазол, хлоргексидину біглюконат, полівініловий спирт, гліцерин, макрогол 400 та вода очищена.

Четвертий розділ присвячений розробці технології виготовлення дентальної плівки «ДентаГАК». Встановлено оптимальні технологічні параметри процесу: гомогенізація при 10 000 об/хв протягом 10–15 хвилин та деаерація при температурі 60 °С. Описано раціональну технологічну схему виробництва, що включає підготовку концентратів ГАК і антимікробних АФІ, приготування плівкоутворюючого розчину, розлив, висушування та фасування плівок. Досліджено структурно-механічні, адгезійні та фізико-хімічні характеристики плівок різних серій, визначено специфікаційні показники якості, такі як товщина, міцність на розрив, адгезивність, рН, розчинення, вивільнення АФІ. Оптимізовано методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів методом комплексонометрії та ВЕРХ. Розроблено специфікацію препарату.

П'ятий розділ висвітлює результати вивчення біологічних властивостей дентальних плівок «ДентаГАК». Проведено антимікробні дослідження, які підтвердили стабільність антимікробної активності протягом 2 років зберігання. Встановлено відповідність плівок вимогам Державної Фармакопеї України за

показником «мікробіологічна чистота». Доведено стабільність розробленого лікарського засобу в умовах різних температурних режимів.

Загальні висновки дисертаційної роботи чітко і логічно відображають отримані результати дослідження. Висновки сформульовано на основі проведених експериментів, вони повністю відповідають поставленим цілям і завданням роботи.

Зауваження і пропозиції

Загалом оцінюючи дисертаційне дослідження як актуальне та значуще як з наукової, так і з практичної точки зору, вважаю за необхідне навести декілька зауважень і побажань:

1. При розробці складу дисперсійної системи для стабілізації гідроксиапатиту обґрунтування вибору допоміжних речовин подане детально, однак відсутній аналіз альтернативних сучасних пластифікаторів, що могло б доповнити раціональність вибору.

2. У специфікації запропоновано декілька методів ідентифікації гідроксиапатиту кальцію та метронідазолу, доречно було б розділити їх в окремі пункти специфікації.

3. У роботі не надано оцінки потенційної біосумісності допоміжних речовин плівки з АФІ.

4. У тексті подекуди зустрічаються невдалі висловлювання та одруківки.

Ці зауваження є дискусійними та не знижують загальної високої оцінки дисертаційного дослідження.

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

1. Чому при вивченні антимікробних властивостей використовували обрані тест-штами? Та чим обумовлено вибір комбінації метрогіл-хлоргексидин?

2. До складу плівки входить макрогол. Відомо, що поліетиленоксиди мають високу осмотичну активність. Чи не має ваша плівка гіперосмоляльного ефекту, що може викликати місцевопідразнювальну дію?

Висновок

Ознайомившись із дисертаційною роботою Кривої Крістіни Володимирівни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки дентальної адгезивної плівки» та науковими публікаціями, що відображають основні результати дослідження, можна впевнено констатувати, що дана робота є актуальним, завершеним і самостійним науковим дослідженням. У дисертації отримано нові наукові результати, які обґрунтовані сучасними методами планування та аналізу. Робота вирізняється високим рівнем наукової новизни, практичної значущості та виконана з дотриманням принципів академічної доброчесності.

За рівнем новизни, актуальності, обсягом досліджень, впровадженням результатів і практичною цінністю дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44. Авторка роботи, Крива Крістіна Володимирівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Опонентка:

завідувачка кафедри аптечної та
промислової технології ліків
Національного медичного
університету імені О. О. Богомольця
доктор фармацевтичних наук, професор

Жанна ПОЛОВА

Підпис проф. Полової Ж.М. засвідчую: