

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора
Гладуха Є. В. на дисертаційну роботу **Гудзь Наталії Іванівни**
«Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології і дослідження глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу», яка представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Питання розробки складу і технології традиційних розчинів для перитонеального діалізу (ПД) в однокамерних контейнерах є актуальним для країн з малим і середнім фінансуванням системи охорони здоров'я, з огляду на те, що з року в рік зростає діалізна популяція пацієнтів у світі. Практичне запровадження методології розробки розчинів для ПД для лікування IV-V стадій хронічної хвороби нирок (ХХН) забезпечить можливість виробництва лікарських засобів (ЛЗ) в умовах фармацевтичних підприємств, реалізацію за доступними цінами діалізним центрам та розширить асортимент розчинів для ПД в Україні

Беручи до уваги значну поширеність ХХН, потреби вітчизняного фармацевтичного ринку, перспективним напрямком фармацевтичної науки і практики слід визнати актуальним науково-обґрунтовану розробку складу і технології глюкозолактатних розчинів.

Розробка нових рецептур перитонеальних діалізних розчинів (ПДР) та оптимізація існуючих є важливим фактором збереження функцій очеревини. Правильно підібраний якісний та кількісний склад компонентів розчинів – електролітів, буферної основи, осмотично активної речовини в ПДР та оптимальна технологія дозволять збільшити асортимент ПДР для направленого корегування водно-електролітного та білкового обміну, кислотно-основної рівноваги в організмі пацієнтів із V стадією ХХН, а також зберегти функції очеревини, що і обумовлює актуальність дисертаційних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами. Дисертаційна робота

виконана відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом його комплексної науково-дослідної роботи (номери державної реєстрації 0111U010499 і 0116U004500, шифри тем ІН.10.06.0001.11 і ІН.10.06.0001.16 відповідно).

Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні Вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького 21 лютого 2007 р. (протокол №1-ВР).

Аналіз основного змісту роботи.

Дисертаційну роботу викладено на 575 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 305 сторінок); робота складається з вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Роботу ілюстровано 75 таблицями й 32 рисунками. Список використаних джерел містить 415 найменувань, з них 181 кирилицею і 234 латиницею.

У **вступі** наведено вибір та обґрунтування актуальності теми дисертації, зв'язок роботи з науковими дослідженнями, мету та завдання дослідження, наукове і практичне значення одержаних результатів, визначено та охарактеризовано об'єкт і предмет дослідження, методи дослідження, подано інформацію про особистий внесок здобувача та апробацію результатів. Представлена структура роботи.

У **першому розділі (Огляд літератури)** проведено аналіз наукової літератури і визначено, що основними компонентами є катіони натрію, калію, кальцію, магнію, хлорид-йони у кількостях, які наближено відповідають їх вмісту в плазмі крові, а також діючі речовини для корекції метаболічного ацидозу і забезпечення ультрафільтрації (УФ). Глюкозолактатні ПДР є вибором №1 для лікування термінальної стадії ХХН, не дивлячись на побічні реакції та виникнення порушень очеревини. ПДР, які використовуються для лікування гострих отруєнь, відрізняються від стандартних ПДР за складом і фізико-хімічними властивостями, зокрема, рН для збільшення йонізації та елімінації токсичних речовин

Доведено, що ПДР характеризуються високим ступенем ризику небезпеки

для здоров'я пацієнтів, оскільки їх введення передбачає порушення шкірних покривів і очеревини; значну добову дозу від 8 до 40 л; негативний вплив на функціонування клітин очеревини, які є надзвичайно чутливі до зовнішніх чинників. Вищенаведені особливості розчинів для ПД ставлять певні вимоги до якості ПДР: стерильність, відсутність пірогенів та бактеріальних ендотоксинів, механічних включень, оптимальне значення рН, мінімальний вміст ПДГ. Встановлено, що низький рівень рН та гіперосмолярність стандартних ПДР призводить до вираженої дисфункції перитонеальних макрофагів та мезотеліальних клітин. Висока концентрація глюкози в ПДР негативно впливає на продукцію перитонеальними лейкоцитами деяких протизапальних факторів. Вважається, що продукти деградації глюкози (ПДГ) є найвиразнішим чинником біонесумісності, оскільки володіють цитотоксичністю, впливають на функції очеревини, у тому числі захисні властивості, і можуть сприяти перитоніту.

Обґрунтовано доцільність розробки вітчизняних розчинів для ПД.

У **другому розділі** висвітлено методологію основних досліджень створення ПДР та розробки розчинів для ПД на основі систематизованого підходу до фармацевтичної розробки. Наведені етапи досліджень із повною характеристикою кожного етапу у взаємозв'язку з біосумісністю активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин, їх фізико-хімічними показниками якості. Наведено характеристики використаних в роботі АФІ та допоміжних речовин, методи експериментальних досліджень – фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, біологічних і статистичних. Розроблено підхід до валідації аналітичних методик з урахуванням вимог Державної Фармакопеї України. Представлено методики вивчення життєздатності клітин за допомогою тестів з 3-(4,5-диметилтіазол-3-іл)-3,5-дифенілтетразоліуму броміду (МТТ), нейтральним червоним (НЧ) і сульфородаміном Б (СРБ).

Наведені методики контролю якості ПДР, які використовуються при розробці ПДР та контролі якості готової продукції. Запропоновані методика методу атомно-абсорбційної спектрофотометрії (ААС) для контролю кількісного вмісту катіонів кальцію; методика прямого аргентомеричного методу для кількісного ви-

значення суми хлорид-йонів; методика комплексонометричного титрування для визначення суми йонів кальцію і магнію для міжопераційного контролю, методика кількісного визначення глюкози йодометричним методом (зворотнє титрування); методика кількісного визначення натрію лактату методом вискоєфективної рідинної хроматографії; методика для визначення осмолярності кріоскопічним методом; методика визначення стерильності простерилізованого продукту.

Наведений підхід до валідації аналітичних методик з наведенням валідаційних характеристик і критеріїв прийнятності: лінійність, прецизійність, правильність, робасність, діапазон застосування методики. Лінійність методики оцінюється коефіцієнтом кореляції, залишковим стандартним відхиленням, вільним членом і кутовим коефіцієнтом для розрахованої регресійної прямої. Прецизійність методики досліджувалася на рівні збіжності і внутрішньолабораторної прецизійності за допомогою оцінки стандартного відхилення (SD) і відносного стандартного відхилення (RSD) та однобічного довірчого інтервалу. Правильність оцінювалася критерієм статистичної і практичної незначущості.

У **третьому розділі** наведені результати теоретичного та експериментального обґрунтування складу, технології та стандартизації розчинів для ПД.

Показано, що ПДР за своїм електролітним складом подібні до плазми крові та вміщують глюкозу або іншу речовину, наділену осмотичними властивостями для забезпечення УФ, та речовини з буферними властивостями. В Україні станом на 5 квітня 2015 р. зареєстровано 14 ПДР, з них три розчини вітчизняного виробництва, із різним співвідношенням йонів кальцію та магнію та із різним вмістом глюкози.

На основі проведеного аналізу джерел літератури та досліджень дисертанта запропоновано класифікацію розчинів для ПД: за природою і концентрацією осмотично-активної речовини, буферної основи, показником рН, за вмістом ПДГ, осмолярністю, рівнем УФ, концентрацією йонів натрію, калію, кальцію, магнію, за кількістю камер у контейнері – одно-, дво-, трикамерні.

На основі бібліосемантичного аналізу, розробленого методологічного підходу та власних експериментальних досліджень запропоновано склад ПДР і схему

фармацевтичної розробки та представлено особливості технологічного процесу. На основі проведених досліджень було розроблено та обґрунтовано показники якості та критерії їх прийнятності для розчинів для ПД, запропонована методика ідентифікації йонів кальцію за допомогою амонію оксалату. Критерії прийнятності встановлені на основі вимог монографії Британської фармакопеї на розчини для ПД, Державної фармакопеї України (ДФУ), Настанови з якості.

Четвертий розділ присвячений вивченню впливу технологічних факторів на стабільність ПДР та дослідження закономірностей деградації глюкози. Також в розділі наведені дані експериментального обґрунтування складу і технології лабораторних серій розчинів для ПД. Дисертантом детально вивчено 21 лабораторну серію та встановлені фізико-хімічні характеристики розчинів залежно від концентрації глюкози і натрію лактату, рН розчину до стерилізації, а також режиму стерилізації.

Встановлено, що термічна стерилізація розчинів призводить до зменшення рН у більшості лабораторних серій, при цьому зміна рН розчинів після стерилізації залежить від значення рН розчину до стерилізації, концентрації глюкози моногідрату, натрію лактату і режиму стерилізації. Доведено, що оптимальними значеннями рН розчинів до стерилізації діапазон від 5,6 до 6,0.

Проведені дослідження стабільності за показниками рН, оптична густина розчинів, «Хлориди» і «Глюкоза» свідчать про стабільність досліджуваних ПДР, а також про внутрішньолабораторну прецизійність і відтворюваність аналітичних методик кількісного визначення хлоридів аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом з візуальною фіксацією точки кінця титрування.

На підставі літературних даних і власних досліджень дисертантом запропоновано схему перетворень ПДГ у розчинах для ПД, яка показує, що процеси деградації глюкози відбуваються під час теплової стерилізації і зберігання досліджуваних розчинів для ПД. Дана схема перетворень є основою для розробки технологічного процесу і управління ризиками в технологічному процесі.

У **п'ятому** розділі представлено експериментальні дослідження з розробки методик технологічного контролю виробництва перитонеальних діалізних розчи-

нів. Наведено дослідження з розробки й валідації методики ідентифікації йонів кальцію і магнію за допомогою амонію оксалату і магнезону II відповідно. Описана методика спектрофотометричного визначення продуктів деградації глюкози, які поглинають в ультрафіолетовій області, вивчені спектральні характеристики, проведена валідація методики кількісного визначення. Розроблені альтернативні методики кількісного визначення хлоридів аргентометричним методом з візуальною фіксацією точки кінця і потенціометрично.

Опрацьовані методики комплексонометричного визначення суми йонів кальцію та магнію, які є підґрунтям для кількісного визначення натрію хлориду розрахунковим методом, та кількісного визначення розрахунковим методом йонів магнію за умови експериментального кількісного визначення йонів кальцію або навпаки методом ААС. Опрацьовані методика визначення осмоляльності розчинів, встановлені критерії прийнятності для показника «Осмолярність» та встановлена залежність між осмоляльністю та осмолярністю досліджуваних розчинів для ПД.

Опрацьована і провалідована альтернативна аналітична методика йодометричного методу для кількісного визначення глюкози в розчинах ПД з використанням підходу ДФУ до валідації аналітичних методик. Розроблена аналітична процедура має економічну та часову перевагу перед фармакопейною методикою. У результаті проведених валідаційних досліджень були підтверджені специфічність, лінійність, прецизійність, правильність і робастність аналітичної методики.

У **шостому розділі** представлено дослідження з розробки технології глюкозолактатних розчинів та визначення ризиків в процесі виробництва. Детально обґрунтовано технологічний процес лабораторних серій, опрацьовано алгоритм цього процесу, наведено особливості розробки складу і технології розчинів для ПД. Розроблено технологічну схему виробництва з обґрунтуванням класів чистоти приміщень для виробництва ПДР на кожній із технологічних стадій. Визначені й описані основні ризики у технологічному процесі розчинів для ПД, вказати їх можливі джерела, причини і наслідки. У виробництві ПДР можуть виникати різні ризики, пов'язані з величиною рН розчину, режимом

термічної стерилізації, температурою зберігання і транспортування, умовами стерилізуючої фільтрації. Одним з основних наслідків цих ризиків є зменшені значення рН і збільшений вміст ПДГ у розчинах для ПД, що може бути причиною хімічних перитонітів. Стерилізуюча фільтрація не розглядається реальною альтернативою термічній стерилізації розчинів для ПД, оскільки головним ризиком такої стерилізації може бути нестерильність зразків.

Сьомий розділ присвячено біологічним дослідженням, зокрема, визначенню життєздатності клітин лінії *Vero* і *HepG2*, за допомогою трьох тестів: МТТ, НЧ і СРБ. Встановлено кореляції між життєздатністю клітин та фізико-хімічними параметрами об'єктів дослідження: рН розчинів після стерилізації, вміст ПДГ за значенням оптичної густини за довжини хвилі і максимуму поглинання, концентрація натрію лактату і глюкози, а також кореляції між тестами для кожного типу клітин і життєздатністю клітин у кожному тесті.

У даному розділі наведено результати авторського експерименту щодо впливу на біосумісність складових розчинів для ПД: високих значень вмісту глюкози, натрію лактату, ПДГ і осмолярності та низьких значень рН (кожного чинника окремо). Оцінку цитотоксичної дії досліджуваних ПДР проводили за допомогою МТТ-тесту для визначення метаболічної і мітохондріальної активності клітин, тесту поглинання вітального барвника НЧ для визначення проникності мембран і лізосомальної активності та тесту з СРБ для визначення здатності клітин до проліферації та синтезу білка.

Встановлено, що тести з НЧ і СРБ не коректні для дослідження життєздатності розчинів для ПД, які відрізняються рН, оскільки ці тести є рН-залежні.

Висновки по дисертаційній роботі відображають досягнення поставленої мети та вирішення завдань, містять результати науково-практичних досліджень, обґрунтувань та рекомендацій.

Загалом, оцінюючи в цілому зміст дисертаційної роботи Гудзь Н.І., варто зазначити, що робота представлена логічно, з належним науково-прикладним та теоретичним обґрунтуванням кожного етапу дослідження. Надані розробки та ре-

зультати мають необхідні пояснення й не викликають сумніву в їх обґрунтованості та достовірності.

Результати викладені в розділах 3-7 дисертації є оригінальними дослідженнями, дисертант повністю виконав поставлене перед ним завдання. Обсяг наукового матеріалу достатній для обґрунтування і доведення достовірності рекомендацій та висновків, що сформульовані у дисертації. Отримані результати математично опрацьовані, їх достовірність підтверджена методами математичної статистики, а також відтворюваністю розроблених технологій в умовах промислового та аптечного виробництва.

Наукова новизна та практична значимість отриманих результатів.

У роботі вирішені важливі методологічні, теоретичні та експериментальні питання опрацювання складу, технології та досліджень ЛЗ для проведення НЗТ, зокрема, ПДР в однокамерних контейнерах.

Дисертантом уперше:

- запропоновано систематизований підхід до фармацевтичної розробки глюкозолактатних ПДР, який, зокрема, включає теоретичне і експериментальне обґрунтування складу, підбір оптимального значення рН, режиму стерилізації, стандартизацію з використанням хімічних, інструментальних, технологічних і біологічних методів; вивчення впливу фармацевтичних факторів на розклад і стабільність глюкози в глюкозолактатних розчинах; встановлення закономірностей розкладу глюкози та стабілізації глюкозолактатних розчинів.

- теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію лабораторних, дослідно-промислових і промислових серій глюкозолактатних ПДР для лікування V стадії ХХН на підставі технологічних, фармако-технологічних, хімічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень; обґрунтовано критичні точки технологічного процесу, розроблено технологічну схему для виробництва дослідно-промислових та промислових серій ПДР. Розроблено і провалідовано альтернативні методики кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом з індикаторною фіксацією точки кінця титрування,

глюкози - йодометричним методом, натрію лактату - методом вискоєфективної рідинної хроматографії, 5-гідроксиметилфурфуролу – методом прямої спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру.

- запропоновано технологічну схему виробництва ПДР з урахуванням класу приміщень: приготування ПДР слід здійснювати у приміщенні класу С, наповнення контейнерів - у зоні класу А з навколишнім простором принаймні класу С, що обумовлено використанням локальної зони цього класу для операцій з високими ризиками для якості продукції. Встановлені потенційні ризики у технологічному процесі ПДР, пов'язані зі стадіями «Приготування розчину», «Стерилізуюча фільтрація розчину, наповнення контейнерів розчином та їх закупорювання», «Термічна стерилізація» та зберіганням і транспортуванням.

- проведено дослідження зі встановлення життєздатності клітин нирки зеленої мавпи (лінія *Vero*) і *HepG2* у присутності розроблених розчинів для ПД за допомогою тесту визначення швидкості метаболізму МТТ, тесту поглинання клітинами нейтрального червоного, тесту з сульфородаміном Б, який визначає здатність клітин до проліферації і синтезу білків. Проведено порівняння життєздатності клітин у присутності нерозведених і розведених досліджуваних розчинів для ПД за допомогою трьох тестів (МТТ, НЧ і СРБ), встановлено кореляції життєздатності клітин залежно від рН, оптичної густини розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимум поглинання розчину, концентрації глюкози моногідрату і натрію лактату. Встановлено кореляції між життєздатністю, визначеною у різних тестах.

- Проведений комплекс науково-обґрунтованих досліджень, на підставі якого підготовлені рекомендації до національної частини монографії ДФУ на розчини для перитонеального діалізу щодо запровадження альтернативних методик визначення кількісного вмісту хлорид-йонів прямим аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом, що заслуговує на певну увагу.

Удосконалено підходи до фармацевтичної розробки ЛЗ, алгоритм технологічного процесу ПДР; методики міжопераційного контролю і контролю якості ПДР; методики визначення життєздатності клітин тестами з МТТ і НЧ.

*Набули подальшого розвитку вивчення історичних етапів розробки, фармацевтичних і медико-біологічних особливостей ПДР та біосумісності ПДР з очеревиною, розробка і обґрунтування специфікацій на ПДР, валідація аналітичних методик кількісного визначення АФІ титриметричними методами, ідентифікація ризиків у технологічному процесі стерильних ЛЗ, кореляції між життєздатністю клітин *HepG2* і *Vero* та показниками якості ПДР, визначених у трьох тестах (МТТ, НЧ і СРБ).*

Обґрунтовано фармацевтичну розробку ПДР, опрацьовано технологію лабораторних серій досліджуваних розчинів для ПД, запропоновано технологію дослідно-промислових і промислових серій та методики контролю технологічного процесу, встановлено терміни придатності досліджуваних ПДР, виявлено та описано ризики в технологічному процесі глюкозолактатних ПДР.

На препарати розроблено нормативну документацію. Результати наукових досліджень було апробовано на складі й технології дослідно-промислових і промислових серій глюкозолактатних розчинів для ПД у полімерних контейнерах. Розчини отримали дозвіл до медичного застосування та зареєстровані й перереєстровані в Україні за назвою Діавітек (реєстраційне посвідчення UA11876/01/01 від 25.11.2011, акт впровадження від 02.11.2012, реєстраційне посвідчення UA11876/01/01 від 15.02.2017).

Практичне значення підтверджено також інформаційним листом, який впроваджено в процес виробництва розчинів для ПД у полімерних контейнерах на підприємстві ТОВ «Юрія-фарм» (акт впровадження від 13.12.2019) та виробництво парентеральних розчинів у полімерних контейнерах на ДП «Фарматрейд» (м. Дрогобич); розроблені проекти методик контролю якості (МКЯ) і технологічної документації на досліджувані ЛЗ апробовано й затверджено на ДП «Фарматрейд» (акти впровадження від 06.11.2018 і 23.01.2020, лист ДП «Фарматрейд» № 281 від 28.10.2019).

Фрагменти досліджень представлялися на лекціях, прочитаних студентам 5 курсу фармацевтичного факультету Литовського університету наук про здоров'я під час стажування в навчальному процесі на кафедрі технології ліків і соціальної

фармації (30.04.2019-04.05.2019 р.р.).

За матеріалами дисертаційних досліджень були надані 3 навчальні посібники та рекомендації, а фрагменти роботи впроваджено в практичну діяльність фармацевтичних підприємств та у навчальний процес низки вищих закладів освіти України, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результати наукових досліджень були апробовані на технології дослідно-промислових і промислових серій глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу у полімерних контейнерах.

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Концепція наукового дослідження є логічною, послідовною і добре спланованою. Автор дисертації кваліфіковано формулює сутність роботи, логічно визначає мету та завдання, об'єкти і методи дослідження. Проведений дисертантом аналіз фармацевтичного ринку дозволив обґрунтувати доцільність розробки нових комбінованих глюкозовмісних розчинів для перитонеального діалізу, що було реалізовано в результаті фармацевтичної розробки.

Наукові положення, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, ґрунтуються на використанні достатнього інформаційного, теоретичного, дослідницького та експериментального матеріалу. Дисертаційні дослідження виконані на належному науковому рівні з застосуванням сучасних методів та статистичної обробки даних.

Повнота викладу основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях. Результати дослідження широко апробовані на науково-практичних заходах різного рівня. За матеріалами дисертації опубліковано 87 праць, зокрема 40 статей у наукових фахових журналах і збірниках наукових праць (14 з них одноосібні), з яких 7 публікацій у журналах, що цитуються в базі Scopus і Web of Science; 36 тез доповідей і матеріалів наукових конференцій; 7 статей в інших журналах і збірниках, а також видано 3 посібники й один інформаційний лист.

Зміст автореферату є ідентичним до основних положень дисертації і стисло, але повністю відображає результати проведених досліджень та їх наукове обґрун-

тування.

Наукові положення, висновки і рекомендації достатньо обґрунтовані. Дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Основні положення дисертації повністю викладені в матеріалах публікацій.

Відмічаючи безперечну актуальність, наукову і практичну значущість дисертаційної роботи необхідно висловити деякі зауваження та побажання:

1. Доцільно було б не подавати окремі таблиці про склад досліджуваних розчинів для окремих випробувань, а посилатися на загальну таблицю 4.1, у якій наведено склад досліджуваних розчинів. Для прикладу таблиці 5.8, 7.10. Ці таблиці є частиною таблиці 4.1.

2. Не акцентовано уваги на обґрунтуванні маркування наповнених контейнерів до стерилізації. Зазвичай контейнери маркують після стерилізації (розділ 6).

3. Доцільно було б оформити таблицю з переліком додатків для легшого розуміння чи сприйняття інформації, представленої в додатках.

4. На мою думку, доцільно опис з приготування суспензій клітин для вивчення життєздатності (підозділи 7.2-7.4) було перенести у розділі 2.5 «Вивчення життєздатності клітин».

5. Доцільно було подати в авторефераті тему дисертації співавтора з Польщі проф. Пьотра Вєчорка ще і українською мовою, а не тільки польською та англійською. Обидві назви іноземними мовами.

6. Допущена опечатка в імені опонента: Євген замість Євгеній.

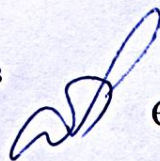
Представлені зауваження є несуттєвими, можуть бути легко враховані і не зменшують наукової і практичної цінності дисертаційної роботи.

ВИСНОВОК. У дисертаційній роботі містяться наукові положення та науково-обґрунтовані результати, що розв'язують важливу для фармації і медицини науково-прикладну проблему, яка полягає в опрацюванні методології фармацевтичної розробки розчинів для ПД. На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Гудзь Наталії Іванівни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології і дослідження глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу» є завершеною науковою працею і за сукупністю

всіх ознак, актуальності теми, об'єму, глибині достовірних досліджень, науковій новизні і теоретичній цінності, а також по практичній значущості дисертація відповідає вимогам пункту п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабміну України № 567 зі змінами, від 24 липня 2013 р., які пред'являються до докторських дисертацій, а її автор Гудзь Н.І. заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

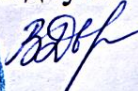
Офіційний опонент:

доктор фармацевтичних наук, професор
кафедри технології фармацевтичних препаратів
Національного фармацевтичного університету



Євгеній ГЛАДУХ

Підпис д. фарм. н, професора С.В. Гладуха засвідчую:
Провідний фахівець відділу кадрів НФаУ



Віра ДВЕРНИЦЬКА