

ВІДГУК

офіційного опонента 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 зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, напрямку 22 – Охорона здоров'я.

Актуальність теми. Упродовж останніх десятиліть спостерігається зростання кількості ниркових захворювань: інфекцій сечовивідних шляхів, хронічних пієлонефритів, вторинних нефропатій (особливо зумовлені цукровим діабетом I і II типів). Ці хвороби є одними з чинників ризику зростання смертності від серцево-судинної патології. У 2015 році налічували близько 450 тис. хворих на хронічну хворобу нирок, з яких близько 20 тис. потребували проведення гемодіалізу. При хронічній хворобі нирок гемодіаліз проводять, коли ниркова недостатність не піддається консервативній терапії та переходить у термінальну стадію. Окрім гемодіалізу, при якому хворі залежать від апарату «штучної нирки», – екстракорпорального методу очищення крові, існує перитонеальний діаліз.

Особливу актуальність має створення розчинів для перитонеального діалізу, який дає можливість проводити діаліз навіть у домашніх умовах чи працювати пацієнтові, що таким чином впливає на якість його життя.

Однак, фармацевтичний ринок України має незначний асортимент розчинів для перитонеального діалізу вітчизняного виробництва на відміну від різноманітнішого закордонного асортименту, що обмежує можливості проведення ефективної і доступної ниркової замісної терапії.

Тому розроблення методології створення і фармацевтичної розробки глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинів є актуальним питанням для української фармацевтичної та нефрологічної науки й практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційну роботу виконано згідно з планом проблемної комісії «Фармація» Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Ця робота 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).

Слід зауважити, що частину досліджень виконано в Опольському університеті під час стажувань автора, зокрема в рамках гранту Міжнародного Вишеградського фонду (Польща, грант №51700107), а саме валідацію методики визначення кількісного вмісту хлорид-йонів методом прямої аргентометрії, глюкози – йодометричним методом, лактат-йонів – методом високоефективної рідинної хроматографії, визначення продуктів деградації глюкози спектрофотометричним методом і методом Вінклера, дослідження стабільності і т.і.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації та їх достовірність. У дисертаційній роботі розв'язано головні проблеми методології створення, фармацевтичної розробки і серійного виробництва розчинів для перитонеального діалізу як лікарської форми з найвищим ризиком для пацієнта. Одержані висновки мають наукове й практичне значення для науки й практики створення і виробництва розчинів для перитонеального діалізу, а результати дослідження – відповідно використані під час розробки складів, технології, стандартизації і реєстрації розчинів для перитонеального діалізу під назвою Діавітек.

Дослідження виконано на сучасному науковому рівні, що свідчить про високий рівень знань, теоретичної та практичної підготовки дисертанта в галузі фармацевтичної технології, аналізу й стандартизації. Достовірність і новизна наукових висновків і положень сумнівів не викликають.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі розв'язано теоретичні та практичні проблеми фармацевтичної технології і нефрології, зокрема вирішено важливе й актуальне теоретичне завдання розроблення методологічних принципів із метою оптимізації експериментальних досліджень створення безпечних глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинів для лікування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії.

Уперше запропоновано системний підхід до фармацевтичної розробки глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинів, який, зокрема охоплює теоретичне й експериментальне обґрунтування складу, підбір оптимального значення рН, режиму стерилізації, їх стандартизацію із використанням хімічних, інструментальних, технологічних і біологічних методів; вивчення впливу фармацевтичних чинників на розкладання і стабільність глюкози в глюкозоелектролітних розчинах; виявлення закономірностей розкладання глюкози й стабілізації глюкозолактатних розчинів; обґрунтування технологічної схеми виробництва перитонеальних діалізних розчинів. Уперше теоретично й експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію лабораторних, дослідно-промислових і промислових серій глюкозолактатних

перитонеальних діалізних розчинів на підставі технологічних, фармако-технологічних, хімічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень; наведено критичні точки технологічного процесу. Уперше розроблено та провалідовано альтернативні методики кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом з індикаторною фіксацією точки кінця титрування, глюкози – йодометричним методом, натрію лактату – методом високоефективної рідинної хроматографії, 5-гідроксиметилфурфуролу – методом прямої спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра. Запропоновано технологічну схему виробництва перитонеальних діалізних розчинів з урахуванням класу приміщень.

Уперше досліджено життєздатність клітин лінії *Vero* і *HepG2* за допомогою тесту визначення швидкості метаболізму 3-(4,5-диметилтіазол-3-іл)-3,5-дифенілтетразоліуму броміду (МТТ), тесту поглинання клітинами нейтрального червоного, тесту із сульфородаміном Б, який виявляє здатність клітин до проліферації і синтезу білків. Проведено порівняння життєздатності клітин за наявності нерозведених і розведених досліджуваних розчинів для перитонеального діалізу, визначено кореляції між життєздатністю клітин і значенням рН, оптичною густиною розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, концентрацією глюкози й натрію лактату. Простежено кореляції між життєздатністю клітин, яка визначена в різних тестах.

На підставі комплексних технологічних, аналітичних і біологічних досліджень за допомогою статистичних методів, вперше теоретично й експериментально обґрунтовано склад, технологію та стандартизацію глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу. Досліджено й обґрунтовано показники якості глюкозолактатних розчинів, розроблено альтернативні методики кількісного визначення глюкози, хлоридів, іонів кальцію та лактат-аніонів. На основі досліджень стабільності встановлено терміни придатності запропонованих лікарських засобів.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано фармацевтичну розробку перитонеальних діалізних розчинів, опрацьовано технологію лабораторних серій досліджуваних розчинів для перитонеального діалізу, запропоновано технологію дослідно-промислових і промислових серій та методики контролю технологічного процесу, вивчено стабільність досліджуваних перитонеальних діалізних розчинів, виявлено та описано головні ризики в технологічному процесі глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинів.

На запропоновані препарати розроблено аналітичну і технологічну документацію. Результати наукових досліджень було апробовано на складі та технології дослідно-промислових і промислових серій глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу в полімерних контейнерах. На ці розчини отримано дозвіл до медичного застосування. Вони зареєстровані та перереєстровані в

Україні за назвою Діавітек (реєстраційні посвідчення UA11876/01/01 від 25.11.2011 і UA11876/01/01 від 15.02.2017).

Практичне значення підтверджено також інформаційним листом, який впроваджено в процес виробництва розчинів для перитонеального діалізу в полімерних контейнерах на підприємстві ТОВ «Юрія-фарм» та виробництво парентеральних розчинів у полімерних контейнерах на ДП «Фарматрейд» (м. Дрогобич); розроблені проєкти методик контролю якості і технологічної документації на досліджувані лікарські засоби апробовано та затверджено на ДП «Фарматрейд».

Інформаційний лист також впроваджено в навчальний процес низки фармацевтичних кафедр закладів вищої освіти.

Проведено комплекс науково-обґрунтованих досліджень, на підставі яких підготовлено рекомендації до національної частини монографії Державної фармакопеї України на розчини для перитонеального діалізу щодо запровадження альтернативних методик кількісного визначення хлорид-йонів прямим аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом, що заслуговує на увагу.

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

Структура та оформлення дисертаційної роботи відповідає діючим вимогам.

У *вступі* обґрунтовано вибір теми дослідження, розкрито зв'язок роботи з науковими програмами, планами й темами науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, наведено мету й завдання дослідження, визначено предмет, об'єкт і методи дослідження, наукову новизну одержаних результатів та їхнє практичне значення, особистий внесок дисертантки, надано відомості про апробацію результатів дисертації на з'їздах і конференціях та зазначено публікації за темою роботи.

Перший розділ присвячений аналізу літературних джерел щодо еволюції розвитку складів і технологій розчинів для перитонеального діалізу з початку минулого століття. Представлено фармацевтичні особливості, зокрема обґрунтовано склад у взаємозв'язку зі складом плазми людини, врахуванням порушень водно-електролітного балансу та кислотно-основної рівноваги. Підсумовано вимоги до виробництва стерильних лікарських засобів і наголошено, що термічна стерилізація впливає на мікробіологічну й водночас хімічну стабільність термолабільних лікарських засобів, що необхідно враховувати під час

фармацевтичної розробки і серійного виробництва глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів.

Тут описано різновидності перитонеального діалізу, які впливають на щоденний об'єм введеного перитонеального діалізного розчину, питання біосумісності розчинів для перитонеального діалізу з очеревиною та шляхи її підвищення.

Підсумовано, що значення рН і продукти деградації є найвиразнішими чинниками біонесумісності розчинів для перитонеального діалізу, оскільки впливають на захисні функції очеревини і можуть сприяти хімічному перитоніту. Вищенаведені особливості розчинів для перитонеального діалізу ставлять певні вимоги до їхньої якості та безпеки: стерильність, відсутність пірогенів і бактеріальних ендотоксинів, механічних включень, оптимальне значення рН, мінімальна концентрація продуктів деградації глюкози. Також було виявлено, що дослідження про біонесумісність традиційних і новіших перитонеальних діалізних розчинів мають суперечливий характер

У *другому розділі* запропоновано та обґрунтовано методологію створення розчинів для перитонеального діалізу для лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії, план експериментальних досліджень щодо створення перитонеальних діалізних розчинів із використанням процесно-аналітичної технології і лабораторних серій для опрацювання їхнього складу, технологічного процесу, методик контролю якості напівпродуктів і готової продукції. При цьому методологію скеровано на розширення знань про функціональні характеристики розчинів для перитонеального діалізу та параметри їх технологічного процесу з метою імплементації складу, технології та стандартизації цих розчинів у промислове виробництво.

В основу розробки складу і технології розчинів для перитонеального діалізу покладено принцип максимально можливого збереження значення рН простерилізованого розчину в межах від 5,40 до 5,70 і мініально можливого вмісту продуктів деградації глюкози з одночасним забезпеченням стерильності готового лікарського заобу для запобігання розвитку запального процесу очеревини. Наведені ризики небезпеки перитонеальних діалізних розчинів для пацієнтів і головні причини їхньої біонесумісності з очеревиною.

Наведено альтернативні аналітичні методики для використання під час розробки перитонеальних діалізних розчинів і контролю якості готової продукції, підхід до валідації аналітичних методик із вивченням валідаційних характеристик і їх критеріїв прийнятності: специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, робастність, діапазон застосування методики.

У роботі застосовано розгалужений план експерименту і сучасні методи дослідження. Переконливо обґрунтовано експериментальні технологічні, аналітичні й біологічні дослідження і запропоновано прийнятний дизайн технологічних, аналітичних і біологічних досліджень.

Третій розділ присвячено вивченню поширеності хронічної хвороби нирок і перитонеального діалізу з 2003 до 2018 року в світі і Україні. Ці дані показують зростання в Україні кількості пацієнтів із 5 стадією хронічної хвороби нирок і використання перитонеального діалізу.

Проаналізовано номенклатуру і особливості складу зареєстрованих розчинів для перитонеального діалізу в Україні. На підставі проведеного аналізу літературних джерел і власних досліджень запропоновано класифікацію розчинів для перитонеального діалізу, склад перитонеальних діалізних розчинів і схему фармацевтичної розробки, наведено особливості технологічного процесу, розроблено та обґрунтовано показники якості і їх критерії прийнятності для перитонеальних діалізних розчинів.

Цей розділ дисертаційної роботи містить досить важливі й актуальні результати, і тому їх можна віднести до переліку завдань, які повинні вирішуватися для досягнення поставленої мети дисертаційної роботи, зокрема проведення теоретичних досліджень із фармацевтичної розробки перитонеальних діалізних розчинів.

У розділі четвертому наведено ґрунтовні експериментальні дослідження з розробки складу і технології лабораторних серій (21 серія) з використанням принципів процесно-аналітичної технології. Простежено закономірності взаємозв'язку природи, кількості і концентрації стабілізатора та значення рН, концентрації глюкози, натрію лактату і режиму стерилізації. Встановлено, що для корекції значення рН лактатовмісних розчинів від 6,65 до 5,00 потрібно додавати до 1,85 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти на 1 л розчину. Визначено, що термічна стерилізація розчинів призводить до зменшення рН у більшості лабораторних серій. Зміна рН розчинів після стерилізації залежить від значення рН розчину до стерилізації, концентрації глюкози моногідрату, натрію лактату і режиму стерилізації. Простежено посилення буферних властивостей глюкозолактатних розчинів, якщо концентрація натрію лактату зростає. За однакових режимів стерилізації, концентрації глюкози і значення рН до стерилізації зменшуються різниця рН розчину після стерилізації при переході від розчину з вмістом лактат-йонів 10 ммоль/л до розчину з вмістом 60 ммоль/л і при зменшенні рН розчинів до стерилізації.

При вивченні спектральних характеристик глюкозовмісних діалізних розчинів визначено низку закономірностей: оптична густина розчинів при 228–230 нм до стерилізації залежить від рН, концентрації глюкози моногідрату, натрію лактату і режиму стерилізації. Чим нижча концентрація натрію лактату, тим менша оптична густина розчинів при 228–230 нм. Після стерилізації глюкозолактатних розчинів більшості лабораторних серій у спектрі спостерігали максимум поглинання в діапазоні довжин хвиль від 272 нм до 285 нм. Положення максимуму поглинання залежить від значення рН розчину до стерилізації: чим нижче значення рН, тим більше максимум зміщений вправо. У більшості

лабораторних серій при збільшенні рН від 5,0 до 6,6 значення оптичної густини в максимумі поглинання в діапазоні довжин хвиль від 272 нм до 283 нм має найменші значення у діапазоні рН 5,30–6,00. На підставі отриманих експериментальних даних про зміну рН і оптичної густини розчинів після стерилізації, а також літературних даних щодо негативного впливу кислих розчинів на очереви́ну, встановлено, що оптимальним значенням рН розчину з вмістом натрію лактату 35 і 40 ммоль/л має бути до стерилізації у діапазоні від 5,60 до 6,00.

Виявлено залежність впливу часу нагрівання автоклава до досягнення температури стерилізації і часу охолодження після стерилізації на деградацію глюкози.

Результати вибіркового дослідження стабільності свідчать, що у більшості лабораторних серій протягом зберігання простежували суттєве зменшення оптичної густини при 228–230 нм, що свідчить про зменшення вмісту 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ену (3,4-ДГЕ), з наступним поступовим незначним зростанням оптичної густини при 228–230 нм. Протягом зберігання в одних серіях відбувається збільшення оптичної густини в максимумі поглинання, що вказує на зростання вмісту 5-гідроксиметилфурфуролу, а у інших серіях, відбувається зменшення оптичної густини в максимумі поглинання, що свідчить про зниження вмісту 5-гідроксиметилфурфуролу через деградацію останнього. Вивчення стабільності за показниками рН, оптична густина розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, «Хлориди» і «Глюкоза» свідчить про стабільність досліджуваних перитонеальних діалізних розчинів, а також про внутрішню лабораторну прецизійність і відтворюваність аналітичних методик кількісного визначення хлоридів аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом із візуальною фіксацією точки кінця титрування.

На підставі літературних даних і власних досліджень запропоновано схему перетворень продуктів деградації глюкози, яка показує, як процеси деградації глюкози відбуваються під час теплової стерилізації і зберігання досліджуваних розчинів для перитонеального діалізу. Ці хімічні процеси необхідно враховувати для характеристики якості перитонеальних діалізних розчинів після стерилізації та під час зберігання, а також для розроблення технологічного процесу і управління ризиками в ньому.

У *п'ятому розділі* наведені дані з розробки методик і їх валідації. На підставі проведених експериментальних даних визначено оптимальні умови альтернативної реакції ідентифікації йонів кальцію. Опрацьовано методику кількісного визначення йонів кальцію методом атомно-абсорбційної спектроскопії. Опрацьовано альтернативні методики кількісного визначення хлоридів за допомогою одного титранту з візуальною фіксацією точки кінця титрування і потенціометрично. При визначенні кількісного вмісту хлорид-йонів прямим аргентометричним методом простежено різні закономірності, зокрема

додавання 1 М розчину хлористоводневої кислоти впливає на рН і незначно впливає (у межах повної невизначеності аналізу 1,6 %) на вміст хлорид-йонів при значенні рН розчину до стерилізації в межах від 5,4 до 6,6. Опрацьовані методики кількісного визначення хлорид-йонів прямим аргентометричним методом дозволяють оцінити кількісний вміст хлорид-йонів у перитонеальних діалізних розчинах із різним значенням рН, а також збільшення їхньої концентрації, яке спричинене додаванням хлористоводневої кислоти для стабілізації розчинів на стадії їх приготування.

Провалідовано альтернативну аналітичну методику кількісного визначення хлорид-йонів з візуальною фіксацією точки кінця титрування відповідно до рекомендацій ДФУ. Наведено валідаційні характеристики розробленої альтернативної методики. Розроблено методики комплексонометричного визначення сумарного вмісту йонів кальцію та магнію, які є основою для визначення розрахунковим методом кількісного вмісту натрію хлориду і йонів магнію за умови експериментального кількісного визначення хлорид-йонів і йонів кальцію методом атомно-абсорбційної спектроскопії. Опрацьовано та провалідовано альтернативну аналітичну методику йодометричного методу для кількісного визначення глюкози в розчинах перитонеального діалізу з використанням підходу ДФУ до валідації аналітичних методик. Зазначено, що розроблена аналітична процедура має економічну і часову перевагу над фармакопейною методикою, а також підтверджено її специфічність, лінійність, прецизійність, правильність і робастність.

Вивчено спектральні характеристики 5-гідроксиметилфурфуролу як маркера деградації глюкози і встановлено, що розчини 5-гідроксиметилфурфуролу мають два максимуми поглинання за довжин хвиль 229–230 нм і 284 нм. Визначені молярні коефіцієнти поглинання 5-гідроксиметилфурфуролу становили $3007 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ за довжини хвилі 229–230 нм і $16070 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ за довжини хвилі 284 нм. Розроблено прямий спектрофотометричний метод для визначення 5-гідроксиметилфурфуролу за умови підтвердження специфічності аналітичної методики для кожного складу простерилізованого лікарського засобу, що містить глюкозу.

Опрацьовано методики визначення концентрації натрію лактату методом високоефективної рідинної хроматографії, осмолярності розчинів і встановлено критерії прийнятності для показника «Осмолярність». Визначені величини осмолярності шести різних розчинів серій були в межах розрахованого діапазону для показника «Осмолярність».

Шостий розділ показує особливості складу і технології лабораторних серій глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу: корекція рН за допомогою 1 М розчину хлористоводневої кислоти; вивчення змін рН після теплової стерилізації, а також структури спектрів та оптичних густин за певних довжин хвиль до і після стерилізації залежно від початкового значення рН

розчинів, режиму стерилізації, концентрації глюкози моногідрату і натрію лактату для оцінки деградації глюкози.

Запропоновано алгоритм корекції значення рН розчину для зменшення ризику його переокислення на стадії приготування. Обґрунтовано введення натрію гідроксиду в рецептуру перитонеальних діалізних розчинів, критерії прийнятності напівпродукту на стадії приготування розчину і застосування комбінації асептичних умов і термічної стерилізації у виробництві перитонеальних діалізних розчинів.

На підставі розробки технології лабораторних серій і вимог належної виробничої практики до виробництва стерильних лікарських засобів запропоновано схему технологічного процесу розчинів для перитонеального діалізу. Розчин потрібно готувати в приміщенні класу С, тому що мікробне забруднення є особливим ризиком для продукції зі сприятливим середовищем для росту мікроорганізмів і формування біоплівки, заповнення контейнерів розчином – у зоні класу А з навколишнім простором принаймні класу С, тому що локальну зону цього класу використовують для операцій, що становлять високий ризик для якості продукції.

Визначено і описано головні ризики в технологічному процесі розчинів для перитонеального діалізу, вказано їхні можливі джерела, причини і наслідки. Зазначено, що у виробництві перитонеальних діалізних розчинів можуть виникати різні ризики, які пов'язані зі значенням рН розчину, режимом термічної стерилізації, температурою зберігання і транспортування, умовами стерилізуючої фільтрації. Одним із головних наслідків цих ризиків є зменшені значення рН і збільшений вміст продуктів деградації глюкози в розчинах для перитонеального діалізу, що може бути причиною хімічних перитонітів. Стерилізуючу фільтрацію не розглядають реальною альтернативою термічній стерилізації розчинів для перитонеального діалізу, оскільки головним ризиком такої стерилізації може бути невизначена нестерильність зразків.

У цьому розділі наведено результати авторського експерименту щодо впливу досліджуваних розчинів на життєздатність клітин залежно від значення рН, концентрації глюкози, натрію лактату, продуктів деградації глюкози і осмолярності. Цитотоксичність досліджуваних перитонеальних діалізних розчинів вимірювали за допомогою МТТ-тесту для визначення метаболічної і мітохондріальної активності клітин, тесту поглинання барвника нейтрального червоного для оцінки проникності мембран і лізосомальної активності та тесту зі сульфородаміном Б для визначення здатності клітин до проліферації та синтезу білка. Виявлено, що досліджувані перитонеальні діалізні розчини негативно впливали на метаболічну активність клітин, проникність мембран, активність лізосом і здатність клітин до синтезу білків. Рівні життєздатності двох типів клітин ранжувалися в порядку зменшення залежно від тесту таким чином: сульфородамін Б > нейтральний червоний > МТТ.

Проведено кореляції між життєздатністю двох типів клітин і фізико-

хімічними параметрами розчинів: рН, оптична густина за довжини хвилі 228 нм і в максимумі поглинання, концентрацією глюкози і натрію лактату.

Висновки до дисертаційної роботи відображають результати поставленої мети й вирішення завдань, містять результати науково-практичних досліджень, обґрунтувань і рекомендацій.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і їх апробація. Основний зміст і положення роботи обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня та у відкритому друці. У численних опублікованих працях повністю викладено основні положення дисертації. Результати наукових досліджень висвітлено в трьох посібниках. За матеріалами дисертації опубліковано 87 праць, зокрема 40 статей у наукових фахових журналах і збірниках наукових праць, 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 і один інформаційний лист. Кількість одноосібних статей у фахових виданнях – 14.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження. При проведенні дисертаційних досліджень розроблено науково-методичні підходи до розробки складу, технології і стандартизації глюкозовмісних розчинів для перитонеального діалізу, які уже використовуються і в подальшому можуть бути використані в практичній діяльності фармацевтичних підприємств, що спеціалізуються на виробництві стерильних лікарських засобів.

Високий рівень впровадження результатів дослідження у навчальний і науковий процес закладів вищої освіти України і Польщі, фармацевтичне виробництво, як доповнення до монографії Державної фармакопеї України на розчини для перитонеального діалізу, показують широку можливість їх майбутнього використання.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертаційної роботи та автореферату, завершеності дисертації в цілому. *Дисертаційна робота Гудзь Наталії Іванівни* в цілому є завершеною науковою працею, викладена чітко і логічно, добре оформлена та структурована з належним науково-прикладним обґрунтуванням кожного етапу дослідження, з врахуванням сучасних вимог до розробки лікарських засобів.

Автореферат дисертації оформлено згідно вимог, він повністю відображає основні положення роботи її зміст і структуру.

При загальній позитивній оцінці дисертаційної роботи, відмічаючи її безперечну актуальність, наукову новизну і практичну значимість слід висловити деякі зауваження, рекомендації і пропозиції:

1. Доцільно розширити сферу застосування класифікації перитонеальних діалізних розчинів, наприклад, для розробки технологічної документації чи документації системи фармаконагляду підприємства (с. 13 автореферату).
2. Потребує обґрунтування використання в дослідженнях нефармакопейного режиму стерилізації, а саме автоклавування за температури $(111 \pm 1) ^\circ\text{C}$ протягом 45 хв (режим 1) (с. 15 автореферату та с. 211 дисертації).
3. На сторінці 25 автореферату - не зрозуміло чи мова йде про величину рН простерилізованих розчинів, чи рН до їх стерилізації, при дослідженнях життєздатності клітин.
4. Доцільно було б проводити приготування розчинів і наповнення контейнерів в приміщеннях класу А (по тексту дисертації і загальний висновок 9).
5. Маркування контейнерів, а саме нанесення номера серії і терміну придатності, проводять до стерилізації відповідно до схеми технологічного процесу. Зазвичай, наповнені скляні контейнери маркують після стерилізації. Не згадано в тексті дисертації та автореферату про втрати, які показано на схемі технологічного процесу (рис. 3 автореферату та рисунок 6.2 дисертації).
6. У роботі зустрічаються граматичні неточності, друкарські помилки:
 - у списку літератури частина джерел із зазначенням DOI (284, 286 джерела), частина без (229 і 285 джерела);
 - у тексті дисертації є два варіанти позначення фібробластів: L-929 і L 929 (стор. 106, 132 і т.і.);
 - різне позначення тих самих одиниць концентрації: мкмоль/л і $\mu\text{моль/л}$ (стор. 106, 343);
 - термін "якість шляхом розробки" зустрічається поряд з терміном "analytical quality by design";
 - у тексті автореферату й дисертації зустрічаються цифрові величини з різним числом знаків після коми.

Проте зазначені зауваження, побажання та недоліки не мають принципового характеру і не знижують загальної позитивної оцінки та значення дисертаційної роботи, її наукової та практичної цінності.

Висновок про відповідність дисертації вимогам. Все вищевикладене дозволяє вважати, що дисертаційна робота *«Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології і дослідження глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу»*, є завершеною науковою працею, яка чинить вагомий внесок в теорію і практику створення нових глюкозовмісних розчинів для перитонеального діалізу.

За своєю актуальністю ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, достовірністю і науковою новизною одержаних результатів, обсягом виконаних досліджень, теоретичним і практичним значенням, впровадженням, повнотою висвітлення результатів у опублікованих

працях дисертація повністю відповідає вимогам до докторських дисертацій (п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затверджений Постановою Кабінету Міністрів України № 567 зі змінами, від 24 липня 2013 р.), а її автор **Гудзь Наталія Іванівна** 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, доцент
головний технолог**

ТОВ «Виробничо-торгівельна фірма «ЕКМІ»



В.П. Попович

Підпис В.П. Поповича засвідчую:
начальник відділу кадрів ТОВ «ВТФ «ЕКМІ»



І.В. Проценко