

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора

Гладишева Віталія Валентиновича 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 дисертаційної роботи. Різноманітні нозологічні форми хворіб нирок об'єднують під загальною назвою хронічна хвороба нирок (ХХН). Існує значна ймовірність прогресування хронічного патологічного процесу в нирках із розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН), коли виникає потреба використовувати позаниркові методи очищення крові: перитонеальний діаліз (ПД), гемодіаліз або трансплантацію нирки, так звані методи ниркової замісної терапії. Епідеміологічні дослідження останніх років, проведені в різних країнах світу, переконливо показують, що поширеність ХХН в даний час досягає значних величин 8-35,5 %. Коливання показників поширеності ХХН залежать від віку обстежуваних (чим більший вік пацієнта, тим частіше у них діагностують ХХН), раси, країни, клімату, наявності супутніх захворювань тощо.

Однак, фармацевтичний ринок України представлений в основному розчинами для ПД невітчизняного виробництва. Перспективним напрямком збільшення вітчизняних лікарських засобів вважають розроблення методології їх фармацевтичної розробки. Тому ця дисертаційна робота присвячена розробці методологічних, технологічних, аналітичних і біофармацевтичних основ створення глюкозовмісних розчинів для ПД і безперечно виконана на актуальну тему сьогодення.

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

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).

Заслуговує на особливу увагу, що дисертантка частину досліджень виконала в Опольському університеті під час стажувань, 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 розроблених розчинів та інші дослідження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність. Наукові положення, висновки й рекомендації, викладені у дисертації, ґрунтуються на використанні достатнього інформаційного, дослідницького й експериментального матеріалу. Дисертаційні дослідження виконано на належному науковому рівні з застосуванням сучасних аналітичних і біологічних методів і статистичної обробки експериментальних даних.

Дисертантка використала такі наукові методи оцінки технологічних і аналітичних властивостей глюкозовмісних розчинів для ПД як потенціометричний метод для визначення показника рН розчинів до і після стерилізації у взаємозв'язку з вивченням спектральних характеристик цих розчинів і режимом стерилізації; біофармацевтичні біологічні дослідження, а саме вивчення життєздатності клітин за присутності розроблених розчинів у взаємозв'язку з їхнім значенням рН після стерилізації, оптичною густиною за

довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, концентрацією глюкози і натрію лактату; сучасні фізико-хімічні методи кількісного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу, натрію лактату і йонів кальцію (абсорбційна спектрофотометрія, високоефективна рідинна хроматографія, атомно-абсорбційна спектрометрія), а також методи обробки результатів експериментального дослідження.

Структура дисертації Гудзь Н. І. загалом відповідає існуючим вимогам. Дисертаційну роботу викладено на 575 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, семи розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і численних додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 305 сторінка друкованого тексту, який ілюстровано 75 таблицями, 32 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 415 найменувань, з них 181 кирилицею і 234 латиницею.

Вступ дисертаційної роботи має загальноприйнятну структуру: обґрунтовано вибір теми дослідження, розкрито зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами й грантами науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, наведено мету й завдання дослідження, предмет і об'єкти дослідження, методи дослідження, наукову новизну одержаних результатів і їх практичне значення, визначено особистий внесок здобувача, представлено апробацію результатів дисертації і публікації, наведено обсяг і структуру дисертації.

Теоретичну й інформаційну основу дисертаційних досліджень становить матеріал *першого розділу* дисертації. Авторка провела аналіз та узагальнення розробки і оптимізації складу й технології розчинів для ПД в історичному аспекті протягом минулого століття. Наведено фармацевтичні особливості розчинів для ПД у взаємозв'язку з порушеннями водно-електролітного балансу й кислотно-лужної рівноваги у пацієнтів із V стадією ХХН. Охарактеризовано полівінілхлорид як пакувальний матеріал із позицій безпеки для пацієнта. Наведено медико-біологічні аспекти розчинів для ПД. Піднято проблему біосумісності розчинів для ПД з очервиною пацієнтів із ХХН. Визначено

перспективні напрямки оптимізації складу й технології глюкозолактатних розчинів для ПД, зокрема розробка методології фармацевтичної розробки глюкозовмісних розчинів для ПД, направленої на досягнення стерильності розчинів з одночасним збереженням максимально високого значення рН розчинів після стерилізації з низькими значеннями оптичної густини за критичних довжин хвиль.

Узагальнено інформацію щодо експериментальних досліджень *in vitro* розчинів для ПД.

Другий розділ містить методологію створення розчинів для ПД, яка базується на вивченні особливостей ПД і розчинів для ПД через теоретичне й експериментальне обґрунтування розробки їхнього складу, формулювання цільового профілю якості, вивчення впливу фармацевтичних чинників на стабільність, розроблення процесно-аналітичної технології виробництва розчинів, опрацювання й валідацію методик контролю якості й проведення біологічних досліджень тощо

Обґрунтовано специфікаційні показники якості активних фармацевтичних інгредієнтів, які використовують у виробництві розчинів для ПД. Наведено альтернативні методики контролю якості розчинів для ПД, які використовують у процесі розроблення цих розчинів, міжопераційному контролю й контролю якості готової продукції, зокрема методику для контролю кількісного вмісту катіонів кальцію методом атомно-абсорбційної спектрометрії, методику для кількісного визначення суми хлорид-йонів прямим аргентометричним методом, методику комплексометричного титрування для визначення суми йонів кальцію і магнію, методику кількісного визначення глюкози йодометричним методом, методику кількісного визначення натрію лактату методом вискоэффективної рідинної хроматографії, методику визначення осмолярності розчинів криоскопічним методом, методику визначення стерильності простерилізованого продукту.

Описано підхід до валідації альтернативних аналітичних методик із наведенням валідаційних характеристик і критеріїв прийнятності (лінійність, прецизійність, правильність, робастність і діапазон застосування методики).

Для вивчення життєздатності клітин *Vero* й *HepG2* за наявності досліджуваних розчинів для ПД запропоновано й обґрунтовано тести з 3-(4,5-диметилтіазол-3-іл)-3,5-дифенілтетразоліуму броміду (МТТ), нейтральним червоним і сульфородаміном Б.

Третій розділ присвячено аналізу поширеності ХХН і ПД у світі й Україні, зокрема показано наростання кількості хворих на ХХН і її термінальну стадію. Проаналізовано номенклатуру зареєстрованих розчинів для ПД в Україні.

Розділ також присвячено теоретичному обґрунтуванню досліджень з фармацевтичної розробки розчинів для ПД у взаємозв'язку з особливостями внутрішньоперитонеального шляху введення, зокрема обґрунтуванню вибору й концентрації електролітів, активних фармацевтичних інгредієнтів з буферними й осмотичними властивостями.

На підставі бібліосемантичного аналізу, розробленого методологічного підходу й власних експериментальних досліджень дисертантом запропоновано склад глюкозовмісних і схему фармацевтичної розробки, описано особливості технологічного процесу цих розчинів, обґрунтовано показники якості та критерії їх прийнятності для глюкозолактатних розчинів для ПД, наведено класифікацію розчинів для ПД.

За результатами проведених досліджень автор розробила й обґрунтувала специфікації на розроблені глюкозолактатні розчини для ПД.

Третій 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.

У розділі четвертому на основі індуктивного методу наукового пізнання автор дисертаційного дослідження встановила технологічні й аналітичні особливості глюкозовмісних розчинів для ПД. Розділ насичений численними технологічними експериментами з 21 лабораторною серією у скляних і полімерних контейнерах. Зокрема, визначено закономірності залежності кількості й концентрації стабілізаторів для виготовлення глюкозовмісних розчинів для ПД

від значення рН, концентрації глюкози й натрію лактату, а також режиму стерилізації.

Встановлено, що особливістю розроблення складу й технології лабораторних серій глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинів є корекція значення рН за допомогою хлористоводневої кислоти; вивчення зміни рН після теплової стерилізації, а також структури спектрів та оптичних густин за певних довжин хвиль залежно від початкового значення рН розчинів, режиму стерилізації, концентрації глюкози моногідрату й натрію лактату. Для корекції показника рН лактатовмісних розчинів від 6,65 до 5,00 необхідно додавати до 1,85 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти на 1 л розчину.

Доведено, що для підбору оптимальних умов технологічного процесу розчинів для ПД із заданим цільовим профілем якості потрібно встановити умови стерилізації для конкретного автоклава й завантаження, які дають можливість отримати простерилізовану продукцію з максимально прийнятним значенням рН (5,40–5,70) і мінімальним вмістом продуктів деградації глюкози за умови збереження стерильності зразків.

Визначено, що після стерилізації у більшості серій глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинів зменшується значення рН. У спектрах в ультрафіолетовій ділянці простежували широку смугу поглинання з максимумом від 272 нм до 285 нм, що свідчить про утворення продуктів деградації глюкози зі спряженими подвійними зв'язками. Для розчинів незалежно від концентрації натрію лактату й глюкози виявили таку закономірність: чим нижче значення рН розчину до стерилізації, тим більше виражений батохромний зсув максимуму поглинання простерилізованого розчину.

З'ясовано, що температурний чинник, пов'язаний з автоклавом, впливає на деградацію глюкози: чим довший час нагрівання автоклава до досягнення температури стерилізації і повільніше охолодження після стерилізації, тим більше значення оптичної густини розчинів при 228–230 нм і в максимумі поглинання за усіх значень рН до стерилізації, а також більша різниця рН розчинів після стерилізації.

Заслуговує на увагу опрацьована схема перетворень продуктів деградації глюкози в розчинах для ПД під час теплової стерилізації і зберігання, яку можна використовувати для характеристики якості цих розчинів, а також розробки й проведення технологічного процесу, управління ризиками в ньому й фармакологічному нагляді.

У процесі розроблення складу глюкозогідрокарбонатних розчинів у двокамерних контейнерах було виявлено, що значення рН глюкозоелектролітного розчину 2,0 дає можливість отримати такі розчини з концентрацією натрію гідрокарбонату від 25 ммоль/л до 35 ммоль/л зі значенням рН від 6,76 до 8,00.

П'ятий розділ подає аналітичну частину для підтримки міжопераційного контролю у технологічному процесі.

Вивчено спектральні характеристики 5-гідроксиметилфурфуролу. Розроблено альтернативні методики аргентометричного визначення хлорид-йонів. Провалідовано аналітичну методику кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом із візуальною фіксацією точки кінця титрування. Опрацьовано альтернативні методики кількісного визначення натрію лактату методом високоефективної рідинної хроматографії, глюкози – йодометричним методом, йонів кальцію – методом атомно-абсорбційної спектрометрії; опрацьовано методику визначення осмолярності. Запропоновано альтернативну методику ідентифікації йонів кальцію і магнію за допомогою амонію оксалату і магнезону II відповідно. Проаналізовано валідаційні характеристики методик кількісного визначення хлорид-йонів прямим аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом.

Позитивним моментом дисертаційної роботи необхідно вважати і той факт, що автор приймала безпосередню участь в опрацюванні й валідації альтернативних аналітичних методик. На основі проведених науково-обґрунтованих досліджень підготовлено рекомендації до національної частини монографії Державної фармакопеї України на розчини для ПД щодо запровадження альтернативних методик кількісного визначення хлорид-йонів прямим аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом (акт

впровадження від 22.05.2020).

Всебічно досліджено основні показники якості глюкозовмісних розчинів для ПД. Встановлено терміни придатності запропонованих лікарських засобів.

Шостий розділ містить технологічну схему виробництва перитонеальних діалізних розчинів із наведенням критичних точок. Обґрунтовано доцільність використання комбінації асептичних умов і термічної стерилізації у виробництві розчинів для ПД. Визначено, що приготування цих розчинів потрібно здійснювати в приміщенні класу С, оскільки мікробна контамінація становить особливий ризик щодо продукції зі сприятливим середовищем для росту мікроорганізмів і формування біоплівки. Наповнення контейнерів розчином необхідно проводити в зоні класу А з навколишнім простором класу С, тому що локальну зону цього класу використовують для операцій, які становлять високий ризик для якості продукції. Для стадії приготування розроблено алгоритм корекції значення рН розчину для зменшення ризику його перекислення, обґрунтовано введення натрію гідроксиду в рецептуру з метою корекції перекислення, критерії прийнятності напівпродукту. Визначено головні ризики в технологічному процесі перитонеальних діалізних розчинів, ідентифіковано їхні можливі джерела, причини й наслідки, пов'язані зі значенням рН, режимом стерилізації, температурою зберігання. Одним з основних наслідків цих ризиків є зменшені значення рН і збільшений вміст продуктів деградації глюкози в розчинах, що може бути причиною хімічних перитонітів. Доведено, що стерилізуюча фільтрація не є реальною альтернативою термічній стерилізації, оскільки головним ризиком такої стерилізації може бути невизначена нестерильність зразків.

Заслуговує на увагу розробка дисертантом технологічної документації (виробнича рецептура), що свідчить не тільки про певні теоретичні підходи до технології стерильних лікарських засобів, а й про вміння і практичні навички розроблення документації для ведення технологічного процесу цієї групи лікарських засобів.

У *сьомому розділі* наведено результати експериментів щодо впливу

розроблених глюкозолактатних розчинів для ПД на життєздатність клітин залежно від значення рН, концентрації глюкози, натрію лактату, оптичної густини розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання. Автор визначила взаємозв'язок між життєздатністю клітин *HepG2* і *Vero* та фізико-хімічними параметрами досліджуваних розчинів (значення рН після стерилізації, оптична густина розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, концентрація глюкози й натрію лактату).

Загальні висновки дисертаційної роботи відображають досягнення поставленої мети й вирішення завдань, містять результати науково-практичних досліджень, обґрунтувань і рекомендацій.

Загалом, оцінюючи в цілому зміст дисертаційної роботи Гудзь Н. І., варто зазначити, що роботу представлено логічно, з належним науково-прикладним обґрунтуванням кожного етапу дослідження. Надані розробки й результати досліджень мають необхідні пояснення й не викликають сумніву в їх обґрунтованості й достовірності.

Наукова новизна. Дисертант розв'язала теоретичні й практичні проблеми фармацевтичної технології і нефрології, зокрема вирішила важливе й актуальне теоретичне завдання опрацювання методологічних принципів для оптимізації експериментальних досліджень розробки безпечних глюкозолактатних розчинів для ПД для лікування хворих на ХХН V стадії.

Уперше запропоновано системний підхід до фармацевтичної розробки глюкозолактатних розчинів для ПД, який, зокрема охоплює теоретичне й експериментальне обґрунтування складу, підбір оптимального показника рН, режиму стерилізації, стандартизацію глюкозолактатних розчинів для ПД із використанням хімічних, фізико-хімічних, технологічних і біологічних методів; вивчення впливу фармацевтичних чинників на розклад і стабільність глюкози в глюкозоелектролітних розчинах (величина рН до стерилізації, концентрація глюкози й натрію лактату, температурний чинник); виявлення закономірностей розкладу глюкози й стабілізації глюкозолактатних розчинів; обґрунтування

технологічної схеми виробництва глюкозолактатних розчинів для ПД в однокамерних контейнерах.

Уперше теоретично й експериментально обґрунтовано склад і розроблено технологію лабораторних, дослідно-промислових і промислових серій глюкозолактатних розчинів для ПД на підставі технологічних, фармако-технологічних, хімічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень; наведено критичні точки технологічного процесу.

Уперше розроблено й 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 глюкозолактатних розчинів для ПД з урахуванням класів чистоти виробничих приміщень. Виявлено головні потенційні ризики в технологічному процесі цих розчинів, пов'язані зі стадіями «Приготування розчину», «Стерилізуюче фільтрування розчину», «Наповнення контейнерів розчином і закупорювання», «Стерилізація розчину в контейнерах», зберіганням і транспортуванням.

Уперше досліджено життєздатність клітин лінії *Vero* і *HepG2* за наявності розроблених розчинів за допомогою тесту визначення швидкості метаболізму МТТ, тесту поглинання клітинами нейтрального червоного, тесту із сульфородаміном Б, який виявляє здатність клітин до проліферації і синтезу білків. 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, визначеною в різних тестах.

Практичне значення отриманих результатів. Заслугує на увагу масштабність практичного значення дисертаційних досліджень для фармацевтичної науки й практики.

Обґрунтовано фармацевтичну розробку розчинів для ПД, опрацьовано технологію лабораторних серій досліджуваних розчинів для ПД, запропоновано технологію дослідно-промислових і промислових серій та методики контролю технологічного процесу, вивчено стабільність досліджуваних глюкозолактатних розчинів для ПД, виявлено й описано головні ризики в технологічному процесі цих розчинів.

На препарати розроблено аналітичну й технологічну 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 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).

Інформаційний лист також впроваджено в навчальний процес низки кафедр вищих навчальних закладів фармацевтичного профілю.

Проведено комплекс науково-обґрунтованих досліджень, на підставі яких підготовлено рекомендації до національної частини монографії Державної фармакопеї України на розчини для ПД щодо запровадження альтернативних методик кількісного визначення хлорид-йонів прямим аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом (акт впровадження Державного

підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» від 22.05.2020).

Результати наукових досліджень висвітлено в трьох посібниках (два з грифом МОЗ України: лист МОН України № 1/11-11344.1 від 14.12.2010; протокол засідання Комісії з медицини науково-методичної ради з питань освіти МОНмолодьспорту України № 3 від 16.10.2012), матеріали яких використовують у навчальному процесі, про що свідчать акти впровадження низки кафедр закладів вищої освіти України фармацевтичного профілю.

Загалом результати дисертаційної роботи впроваджено практично до всіх закладів вищої освіти України й навіть за кордоном (Опольський університет).

Повнота викладу в опублікованих працях. Результати дисертаційного дослідження достатньо широко розпубліковані у 87 наукових праць, а саме: 40 статей у наукових фахових виданнях (із них 15 у закордонних, 7 з яких цитується наукометричною базою SCOPUS), 36 тез доповідей. Заслуговує на увагу і кількість одноосібних праць у наукових фахових виданнях – 14.

Публікації та автореферат відображають основний зміст роботи. Результати роботи широко апробовано на конференціях, з'їздах, симпозіумах різного рівня, у тому числі міжнародного.

У результаті проведення дисертаційних досліджень автор розробила науково обґрунтовані підходи до розробки складу й технологічного процесу глюкозовмісних розчинів для ПД, що дозволило використати їх в практичній діяльності підприємств, що спеціалізуються на виробництві стерильних лікарських засобів.

Запропоновані автором методологічні підходи й алгоритми проведення технологічного процесу розчинів для ПД є теоретичним і практичним підґрунтям для подальших наукових досліджень у цьому напрямку.

У цілому дисертаційна робота виконана й оформлена належним чином. Однак варто висловити деякі зауваження, рекомендації і побажання:

1. Доцільно б було обґрунтувати використання нефармакопейного режиму стерилізації: 111 °С протягом 45 хв, так як частина лабораторних серій до 2008 року включно виготовлена за допомогою саме цього режиму стерилізації.

2. У викладенні розробки технологічного процесу не наведено інформацію про отримання відходів і втрат, хоча вони показані на технологічній схемі: рисунок 3 автореферату й рисунок 6.2 дисертаційної роботи.

3. Доцільно було б навести інші ризики на стадії приготування розчину, зокрема кількісний вміст компонентів. Наведено тільки ризики, пов'язані з величиною рН розчину.

4. У дисертаційній роботі представлено багато додатків, які важко сприймати, оскільки немає узагальнюючих таблиць до кожного додатку, який, наприклад, складається з кількох актів впровадження.

5. У роботі зустрічаються терміни розчини для перитонеального діалізу (розчини для ПД) й перитонеальні діалізні розчини (ПДР). Доцільно було б використовувати один термін для кращого сприйняття тексту.

6. Можливо, доцільно було б привести апаратні схеми отримання розроблених препаратів.

7. У роботі і авторефераті зустрічаються неточності і граматичні помилки. Зокрема, в авторефераті (стор. 22) написано «середня значення», у роботі й авторефераті написано йонів замість іонів, в авторефераті у таблиці 3 частково пропущена нижня лінія, частина літературних джерел з DOI, а частина ні.

Однак, представлені зауваження не впливають на загальну високу оцінку роботи і не зменшують її наукової та практичної цінності.

ВИСНОВОК

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, що вносить важливий внесок в теорію і практику створення нових високоефективних перитонеальних діалізних розчинів для застосування в урології та нефрології.

За сукупністю всіх ознак: актуальністю тематики, обсягом виконаних досліджень, новизною отриманих результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, результатами впровадження, повнотою наведених результатів роботи у фахових виданнях, теоретичним і практичним значенням дисертаційне дослідження **Гудзь Наталії Іванівни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології і дослідження глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу»** відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 зі змінами, які висуваються до докторських дисертацій, а автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри технології ліків

Запорізького державного медичного

університету,

доктор фармацевтичних наук, професор



Власноручний підпис

В. В. Гладишев

ПІДТВЕРДЖУЮ

Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету

20 р. Півдня

А. Солодуненко В. В.