

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Хижняк Оксани Сергіївни «Розробка складу та біотехнології отримання комплексного пробіотичного препарату»**, представлену до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми дисертації. Останнім часом все частіше спостерігається порушення мікроекологічного балансу шлунково-кишкового тракту у людей. Це пов'язано з частим неконтрольованим використанням антибіотиків та неякісних біологічних добавок, недостатнім і нераціональним харчуванням, шкідливими звичками, психоемоційним перевантаженням, зниженням імунологічної реактивності організму. Одним із шляхів ефективної корекції дисбіотичних станів є застосування препаратів пробіотиків, створених на основі живих штамів біфідобактерій і лактобацил, що входять до складу нормальної мікрофлори кишечника.

На сьогоднішній день в Україні понад 80 % фармацевтичного ринку в галузі пробіотиків займають препарати закордонного виробництва, з яких більшість належить до класу симбіотиків (44 %), а 16 % - вітчизняні монопрепарати у формі ліофілізату.

Виробництво в Україні лікарських форм пробіотиків у флаконах та відсутність сучасних кишковорозчинних лікарських форм пробіотиків та синбіотиків у вигляді капсул не дають змоги вирішити питання повноцінного широкого профілактичного та лікувального застосування їх на цивільному рівні.

У зв'язку з цим розробка оптимальних складів та технологій виробництва нових комбінованих бактеріальних препаратів у формі кишковорозчинних капсул та ліофілізату у флаконах з застосуванням сумісного глибинного культивування різних штамів та внесення пребіотичного компонента є актуальною.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» («Розробка та одержання препаратів на основі біотехнології наночасток; препаратів, що містять антиоксидантні та протипухлинні сполуки; препаратів на основі бактеріальних штамів та їх консорціумів», № державної реєстрації 0110U001667) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 5 від 04.03.2016 р.).

Наукова новизна одержаних результатів.

Автором вперше науково та експериментально обґрунтовано технологічні аспекти створення симбіотичного препарату для лікування дисбіотичних порушень кишечника шляхом сумісного культивування біфідобактерій та лактобацил глибинним методом на розробленому поживному середовищі.

Доведено високу біологічну активність продуктів метаболізму консорціуму пробіотичних бактерій, що знаходяться у культуральному середовищі.

Визначено параметри культивування в розробленому середовищі, які забезпечують максимальне накопичення біомаси бактерій та їх біологічну активність, зокрема вид та кількість пребіотичного компонента. Визначено, що в процесі сумісного культивування між указаними пробіотичними штамми утворюється симбіотичний тип взаємодії – поліпшення основних показників росту.

Встановлено, що процес глибинного культивування та вибраний режим ліофілізації не пригнічують адгезивні властивості застосованих штамів.

Підтверджено у дослідах *in vivo* біологічні властивості бактеріального консорціуму та доведено його нешкідливість.

Теоретично обґрунтовані, розроблені і стандартизовані склад і технологія одержання синбіотичного консорціуму в двох лікарських формах: ліофілізат у флаконах та кишковорозчинні капсули. Розроблено методики контролю якості лікарських засобів, встановлена їх стабільність та умови зберігання, що забезпечують незмінність їх складу і властивостей упродовж всього терміну придатності (1 рік).

Новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель (№ 111319; Бюл. № 21 від 10.11.2016 р.).

Практичне значення одержаних результатів полягає в створенні й запропонованні для практичної медицини нового комплексного пробіотичного препарату, одержаного на основі глибинного культивування штамів біфідобактерій та лактобацил, з додаванням пребіотичного компонента в двох лікарських формах (ліофільно висушена мікробна маса у флаконах і капсульована) для лікування дисбіотичних порушень кишечника.

Розроблено проекти нормативних документів на виробництво та контроль якості препаратів.

Розроблено і апробовано в умовах фармацевтичних підприємств технологію та МКЯ бактеріального синбіотичного консорціуму (ПАТ «Фармак», м. Київ, ВАТ «Біосан», м. Вінниця, ППНЛФ «Авіценна», м. Харків).

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені дисертантом у навчальні процеси кафедр органічного синтезу і нанотехнологій; фармації; онкології та дитячої онкології; мікробіології, вірусології та імунології; експериментальної та клінічної фармакології з імунологією та алергологією ряду вищих навчальних закладів України, що підтверджується актами впровадження.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 204 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів експериментальної частини, загальних висновків, додатків і списку використаних джерел, що містять 181 найменувань, серед яких 51 іноземних. Робота ілюстрована 39 таблицями та 25 рисунками. Обсяг основного тексту 148 сторінок.

Аналіз основного змісту дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Хижняк Оксани Сергіївни має традиційну структуру. Слід відмітити її послідовність і чіткість, що надає можливість глибоко розкрити тему роботи та вирішити поставлені дослідницькі завдання.

У **вступі** автор розкриває актуальність обраної теми дисертаційних досліджень, її зв'язок з науковими програмами, планами, темами; висвітлює мету і завдання дослідження, об'єкти, предмет та методи дослідження; виділяє наукову новизну, теоретичну цінність і практичне значення одержаних результатів, особистий внесок, апробацію результатів дисертаційної роботи та наводить публікації.

У першому розділі «**Сучасні аспекти створення препаратів на основі пробіотичних культур**» наведено узагальнені сучасні літературні дані відносно питань значення та функцій нормальної мікрофлори кишечника, ролі пробіотичних бактерій у функціонуванні організму людини та лікування дисбіотичних порушень різної етіології. Показано, що найбільш високу ефективність для лікування та профілактики захворювань шлунково-кишкового тракту різної етіології проявляють пробіотики на основі живої фізіологічної флори.

На підставі проведеного аналізу асортименту пробіотичних препаратів на фармацевтичному ринку України показано, що перевагу мають симбіотичні засоби (44 % від загальної кількості зареєстрованих лікарських засобів) (рис.1.2), з яких 84 % - це препарати закордонного походження, а 16 % - монокомпонентні препарати українського виробництва (рис. 1.3). Визначено, що переважна форма випуску препаратів вітчизняного виробництва – дозований ліофілізований порошок у флаконах, а закордонного – капсули (56 %) (рис. 1.4). Наведено класифікацію пребіотичних компонентів та описані їх властивості.

Автором проаналізовано сучасні підходи до клінічного застосування пробіотичних препаратів (розділ 1.4). Розглянуто основні критерії відбору пробіотичних штамів (розділ 1.5) і розгорнуто представлено характеристику роду біфідобактерій та лактобацил (розділ 1.6): морфолого-цитологічні, культуральні, фізіолого-біохімічні ознаки.

Зроблено висновки про те, що застосування комплексних пробіотичних препаратів є більш ефективним і доцільним при лікуванні дисбіозів. Показана необхідність розширення асортименту пробіотичних препаратів за рахунок розробки вітчизняної технології синбіотичних продуктів у комбінації з пребіотичним компонентом.

Другий розділ присвячений обґрунтуванню загальної методології створення лікарського засобу на основі синбіотичного консорціуму в двох лікарських формах (ліофільно висушена мікробна маса у флаконах і кишкворозчинні капсули) для лікування дисбіотичних порушень роботи кишечника.

Наведено характеристику діючих та допоміжних речовин, які використовувались під час проведення досліджень. Представлені методи фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та біологічних досліджень, що вжиті в процесі розробки складу, технології та оцінки якості бактеріального синбіотичного консорціуму та готових лікарських форм – суха ліофілізована маса у флаконах на капсули.

Детально описано біологічні методи дослідження пробіотичних штамів, що входять до складу препарату.

Найбільш важливим, з точки зору наукової та практичної цінності, є розділ 3 дисертаційної роботи «Розробка складу та технології отримання бактеріального синбіотичного консорціуму», в якому наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень з розробки складу синбіотичного консорціуму та технології його отримання.

Проведено дослідження з визначення оптимального складу поживного середовища для культивування біфідобактерій (розділ 3.1.1.). В якості основних компонентів обрано автолізат дріжджів та триптичний гідролізат казеїну. Для підвищення біологічної доступності та поживної цінності обраних компонентів регламентовано ступінь гідролізу компонентів та модифіковано технологію їх одержання шляхом уведення стадії ультрафільтрації крізь мембрани з порогом відсікання 30-50 кДа, яка дозволяє провести очищення компонентів від високомолекулярних пептидів та білків та стерилізуючої фільтрації крізь мембрани з розміром пор 0,45 мкм та 0,22 мкм – для відокремлення мікробної контамінації. Встановлено температурний режим процесу ультрафільтрації – (8-15 °C).

Експериментально встановлено оптимальне співвідношення компонентів поживного середовища (табл. 3.2) для сумісного культивування біфідобактерій і лактобацил глибинним способом: макро- та мікроелементи у вигляді солей (ацетату натрію - 0,227 %, цитрату амонію - 0,09 %, калію фосфорнокислого двозаміщеного - 0,09 %, магнію сірчанокислого - 0,009 %, марганцю сірчанокислого - 0,0023 %, L-цистеїну - 0,009%), натрію хлорид - 0,5 %, агар-агар - 0,05 %, дріжджовий аутолізат - 60,0 %, панкреатичний гідролізат казеїну - 20,0 %, желатин (20 % розчин) - 4,0 %, пребіотичний компонент лактитол – 1,0 %, вода очищена – до 100 %. Визначено рН середовища (7,0±0,1). Обґрунтовано використання панкреатичного гідролізату казеїну із вмістом амінного азоту (600±30) мг% і дріжджового автолізату із значенням амінного азоту (130±20) мг%. Стандартизовано вміст амінного азоту у середовищі на рівні (190±15)мг%. Розроблена технологічна схема одержання поживного середовища (рис. 3.1).

На підставі проведених експериментальних досліджень показана можливість вирощування лактобацил штаму *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 на модифікованому казеїново-дріжджовому поживному середовищі (розділ 3.1.2). Мікроскопічними дослідженнями встановлено характерну для лактобацил морфологію. Значення показників росту відповідали високому рівню: активність кислотоутворення (340±18)⁰T, кількість живих бактерій (4,48±0,13)×10⁹ КУО/мл.

Експериментально за результатами значень кислотоутворення та кількості живих бактерій доведено можливість сумісного глибинного культивування біфідобактерій та лактобацил на визначеному поживному середовищі (розділ 3.1.3). Досліджено співвідношення бактерій в інокуляті та рівень генерації бактеріальних клітин. За максимальними показниками росту культур (табл. 3.6) та бактеріоскопічного контролю щодо рівномірності розвитку бактеріальних клітин обрано співвідношення біфідобактерії:лактобацили 1:3 із застосуванням біфідобактерій II генерації та лактобацил V генерації.

Встановлено режим сумісного культивування бактеріального консорціуму (табл. 3.7): 1-ша доба – рН (6,5±0,1) і температура (38±0,5) °С; 2-га доба – рН (7,0±0,1) і температура (37±0,5) °С.

Проведено дослідження культивування *in vitro* біфідобактерій *Bifidobacterium bifidum* ЛВА-3 та лактобацил *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 на середовищах з різними джерелами цукрів. Встановлено, що найбільша кількість бактерій – 10¹² КУО/мл спостерігалась при внесенні до поживного середовища лактитолу та лактулози в концентраціях 1,0 %, 1,7 %, 2,5 % (табл. 3.8). Дані речовини підвищують активність кислотоутворення біфідобактерій до майже одного рівня і становить (240-265) °Т. Бактеріологічним контролем підтверджені морфологічні ознаки бактерій *Bifidobacterium bifidum* ЛВА-3. Доказана висока біфідогенна дія лактитолу та лактулози.

При культивуванні *in vitro* лактобацил *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 на середовищах з додаванням лактитолу та лактулози в концентраціях 1,0 %, 1,7 %, 2,5 % також встановлено найвищий рівень кількості живих бактеріальних клітин – 4·10⁹ КУО/мл (табл. 3.9); активність кислотоутворення лактобацил підвищується до рівня (340-400) °Т. Бактеріологічним контролем підтверджені морфологічні ознаки *Lactobacillus plantarum* 8P-A3. Показана висока лактогенна дія лактитолу в концентраціях 1,0 % та 1,7 % та лактулози – 1,7 % та 2,5 %.

За результатами вивчення впливу пребіотичного компонента на бактеріальний консорціум при глибинному культивуванні (табл. 3.10) обрано оптимальний пребіотик лактитол та встановлена його необхідна і достатня концентрація (1,0±0,1 %), яка збільшує показники біологічної активності консорціуму: активність кислотоутворення на (10±2) %, кількість живих бактерій на (15±2) %.

Доведено стабільність рідкої форми синбіотичного консорціуму протягом 1 місяця без зниження показників активності у скляних флаконах по 5 мл при температурному режимі (2-8) °С (табл. 3.11).

Для тривалого збереження консорціуму обраний фізичний метод стабілізації – ліофілізація. На підставі вивчення різних режимів заморожування і ліофільного висушування (табл. 3.12, табл. 3.13, рис. 3.3 і рис. 3.4) та вивчення впливу режимів ліофілізації (табл. 3.14, табл. 3.15, рис.3.5, рис. 3,6) на якість препарату обрано оптимальний режим: повільне заморожування протягом 27 годин, загальна тривалість ліофілізації 70 годин, швидкість підігріву препарату 2 °С/год, температура досушування 25 °С протягом 6-10 год.

Методом фотоколориметрії підтверджено збереження адгезивної активності бактеріальної культури (табл. 3.16) при сумісному культивуванні біфідобактерій і лактобацил. Обраний режим ліофілізації не пошкоджує структуру бактеріальних клітин і дозволяє отримувати продукт високої якості.

Четвертий розділ дисертації «Розробка складу і технології виробництва лікарських форм пробіотичного препарату» присвячений розробці оптимального складу і технології виробництва бактеріального синбіотичного консорціуму у формі ліофілізату у флаконах та кишковорозчинних капсул.

Для ліофільно висушеного препарату у флаконах експериментальними дослідженнями наведеними в розділі 3 обрано пребіотичний компонент лактитол в концентрації ($1,0 \pm 0,1$ %). Доказано, що він стимулює накопичення біомаси бактерій при сумісному культивуванні, що свідчить про біосумісність біфідобактерій і лактобацил, як основи пробіотичного препарату.

Одна лікарська доза була обрана на підставі результатів комплексних досліджень (біологічних та мікробіологічних) (розділ 3) і складає не менше $1 \cdot 10^9$ біфідобактерій штаму *Bifidobacterium bifidum* ЛВА-3 і не менше $4 \cdot 10^9$ лактобацили штаму *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, пребіотичний компонент лактитол ($1,0 \pm 0,1$ %).

Встановлено режим культивування і склад поживного середовища, які дозволяють одночасно в одному об'ємі культивувати біфідобактерії та лактобацили. Розроблена блок-схема технологічного процесу виробництва препарату у флаконах у промислових умовах (рис. 4.1) та представлено апаратурну схему (рис. 4.2), яка має велике практичне значення, оскільки відображає ступінь відповідності технологічного процесу, дає можливість оцінити правильність організації технологічного процесу.

До досягнень цього розділу можна віднести результати досліджень з вибору раціонального складу допоміжних речовин (ДР) (розділ 4.2) з метою отримання препарату у формі кишковорозчинних капсул, під час яких вивчено групи ДР (наповнювачі та антифрикційні речовини). Вивчені фармако-технологічні властивості ДР (табл. 4.2) дозволили вибрати оптимальні наповнювачі – МКЦ 101 та лактоза 200. Враховуючи високий вміст діючих речовин у капсулах (70 %) на основі вивчення технологічних параметрів модельних сумішей (табл. 4.3) встановлено їх кількісне співвідношення на рівні 70:30 – лактоза:МКЦ відповідно. При виборі антифрикційної речовини (табл. 4.5) було встановлено, що використання кальцію стеарату має негативний вплив на бактерії та викликає значне зниження їх активності кислотоутворення до рівня (200 ± 6) °Т. При застосуванні аеросилу-200 в концентраціях 3-9 % показник активності кислотоутворення мав досить високе значення (330-340) °Т і не викликав змін у активності штамів бактерій. З урахуванням отриманих експериментальних даних вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей капсульної маси (табл. 4.6) розроблено склад і промислову технологію отримання засобу та апробовано її у виробництво ПАТ «Фармак». Розроблена блок-схема технологічного процесу виробництва препарату у капсулах у промислових умовах (рис. 4.3) та представлено апаратурну схему (рис. 4.4).

Для одержаних засобів, у відповідності до вимог ДФУ, визначені параметри стандартизації: опис, розчинність, прозорість та кольоровість, рН, втрата в масі при висушуванні, мікробіологічна чистота, бактеріоскопічний контроль, специфічна нешкідливість, специфічна активність (кількість живих бактерій, активність кислотоутворення бактерій, розпадання та однорідність маси (для капсул) (табл. 4.11, табл. 4.12, табл. 4.14, Додаток А та Додаток Б). Встановлені вимоги специфікації для введення в проект МКЯ згідно вимог ДФУ.

Дисертантом визначені критичні операції та критичні параметри технологічного процесу, які можуть мати вплив на якість лікарських засобів та встановлені точки контролю та критерії прийнятності.

Також в розділі представлені дані з дослідження стабільності сухої лікарської форми у флаконах (табл. 4.13) та у формі капсул (табл. 4.15) для визначення терміну придатності та умов зберігання, які проводили згідно настанови 42-3.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності». Отримані результати довели стабільність сухої лікарської форми у флаконах та у формі капсул і було визначено термін придатності 1 рік в сухому, захищеному від прямого світла місці, при температурі від 2 до 8°C.

Доклінічними дослідження, проведеними на базі Донецького державного медичного університету ім. М. Горького на лабораторних мишах, самцях та самках, вагою 18-20 г, віком 60 днів, а також на новонароджених мишах підтверджено імунологічну безпечність та відсутність токсичної дії консорціуму (розділ 4.4.). Методом перпендикулярних штрихів визначення антагоністичної активності встановлено, що розроблений бактеріальний синбіотичний консорціум не поступається відповідним показникам монопрепаратів «Біфідумбактерин-Біофарма» та «Лактобактерин-Біофарма», а в деяких випадках перевищує його (табл. 4.19). Експериментально доведена імуностимулююча активність продуктів метаболізму бактерій у складі синбіотичного консорціуму (табл. 4.20) та встановлена антибактеріальна активність.

Додатки містять копії: проектів МКЯ лікарських препаратів «Ліофілізат біфідобактерій і лактобацил для перорального застосування у флаконах № 10» та «Тверді кишковорозчинні желатинові капсули на основі консорціуму біфідобактерій і лактобацил», актів впровадження пропозицій у навчальний процес кафедри органічного синтезу і нанотехнологій Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», кафедри фармації Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського національного медичного університету, кафедри онкології та дитячої онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри експериментальної та клінічної фармакології з імунологією та алергологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», лабораторії та клінічного відділу молекулярної імунофармакології Державної Установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», актів апробації технології виробництва комплексного пробіотичного препарату у промислових умовах ПАТ «Фармак», ВАТ «Біосан», ПП НЛФ «Авіценна».

Повнота викладу основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях і авторефераті. Основний зміст і положення представленої роботи обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня та у відкритому друці. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць: 8 статей, з яких 5 - у наукових фахових виданнях (з них 1 у закордонному виданні, 3 статті у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 10 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель.

Аналізуючи зміст автореферату і основні положення дисертаційної роботи, потрібно відмітити їх повну ідентичність.

Рекомендації щодо використання одержаних результатів.

Результати досліджень апробовані у виробництво фармацевтичної галузі України, а також у наукову роботу та навчальний процес кафедр органічного синтезу і нанотехнологій; онкології та дитячої онкології; мікробіології, вірусології та імунології ряду вищих освітніх закладів України.

Результати дисертації можуть бути корисними для майбутніх розробок по створенню складів та технології нових бактеріальних лікарських засобів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Наукові положення, висновки і рекомендації, що викладені у дисертації, базуються на достатньому експериментальному матеріалі з використанням надійних методів статистичної обробки результатів досліджень. Всі розділи дисертації виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і біологічних методів.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, логічно витікають з отриманих результатів. Висновки викладені чітко, коректно і є експериментально обґрунтованими. Вважаю, що достовірність отриманих автором результатів і висновків не викликає сумнівів. Матеріал дисертаційної роботи **Хижняк Оксани Сергіївни** є новим з наукової точки зору і перспективним з позиції впровадження в практичну фармацію.

Зауваження до змісту дисертації. Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу в цілому, варто відзначити кілька зауважень і побажань за її змістом:

1. Стор. 44, рис. 2.1. загальну методику проведення досліджень бажано доповнити розробкою і стандартизацією складу та технологічної документації на лікарські препарати.
2. Стор. 50. Доцільно вказати, якій нормативній документації відповідають поживні середовища.
3. На наш погляд бажано було б навести результати досліджень з вивчення сумісності фільтруючих матеріалів з дріжджовими компонентами.
4. При обґрунтуванні технології отримання препарату у капсулах доцільно було вказати послідовність введення допоміжних речовин та час перемішування.
5. При зберіганні препаратів не обов'язково посилатись на Державну Фармакопею Російської Федерації (посилка [134]), оскільки Вами вже розроблена специфікація і встановлені умови та температура зберігання.
6. При довгострокових випробуваннях стабільності препаратів згідно «Настанови 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності» відбір проб проводиться кожні 3 місяці протягом першого року, кожні 6 місяців протягом другого року, тому контроль в 15 міс. не є обов'язковим. Бажано було б навести дані стабільності через 3 міс. та 9 міс. При вивченні стабільності сухої лікарської форми у флаконах (табл. 4.13) треба було додати показник перевірки – специфі-

чна нешкідливість; при вивченні стабільності капсул (табл. 4.15) – показник «Розчинність».

7. У роботі зустрічаються невдалі вирази та друкарські помилки.

Однак вказані зауваження не зменшують загального враження і наукової значимості роботи.

Висновок про відповідність дисертації вимогам Положення.

На основі вище сказаного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Хижняк Оксани Сергіївни «Розробка складу та біотехнології отримання комплексного пробіотичного препарату» є закінченою науководослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати, що в сукупності вирішують конкретну задачу в галузі розробки нових комплексних лікарських засобів для лікування дисбіотичних порушень кишечника.

Вважаю, що за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень дисертаційна робота «Розробка складу та біотехнології отримання комплексного пробіотичного препарату» відповідає сучасним вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук. Її автор **Хижняк Оксана Сергіївна** заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

Старший науковий співробітник лабораторії технології готових лікарських засобів Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник

Л.М. Сіденко

Підпис офіційного опонента кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник Л.М. Сіденко засвідчую:

вчений секретар Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», доктор біологічних наук, професор



Н.Ф. Маслова