

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Здорика Олександра Анатолійовича «**Формування методологічних підходів до фармакопейної стандартизації лікарських засобів аптечного виготовлення**», яка представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук, за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Робота, що рецензується висвітлює проведенні системні наукові дослідження зі стандартизації ЛЗВА і створення своєї сучасної національної фармакопейної концепції якості ЛЗВА шляхом формування відповідних науково-обґрунтованих методологічних підходів.

На сьогодні практика виготовлення лікарських засобів (ЛЗ), в умовах аптеки розповсюджена у багатьох країнах світу. ЛЗВА є важливою альтернативою та доповненням до ЛЗ промислового виробництва і знаходять застосування в педіатрії, геріатрії, гастроентерології, дерматології, стоматології, онкології, офтальмології, гормональній терапії, ветеринарії, косметології, урології, при цьому, найбільш поширеними з них є рідкі лікарські форми (ЛФ). Але на жаль національна фармакопейна концепція якості ЛЗВА в Україні відсутня.

Тому актуальним та своєчасним є наукове обґрунтування загальних вимог до ЛЗВА та розробка загальних статей на ЛЗВА ДФУ; розробка формату монографій на ЛЗВА; експериментальні дослідження відповідності якості ЛЗВА до вимог загальних статей ДФУ; обґрунтування, розробка та валідація альтернативних методик контролю якості; валідація технології виготовлення ЛЗВА; розробка методології вивчення стабільності і встановлення термінів придатності ЛЗВА; стандартизація фармацевтичних розрахунків і перевірка

доз. Крім того, існуючі нормативні та законодавчі акти потребують гармонізації та узгодження між собою на предмет вимог до якості та виготовлення ЛЗ в умовах аптек.

Виходячи з вищевказаного дисертаційна робота Здорика О.А. щодо формування методологічних підходів до фармакопейної стандартизації ЛЗВА, на сьогодні є актуальною для медичної та фармацевтичної практик.

Метою дисертаційної роботи є формування національної фармакопейної концепції якості ЛЗВА шляхом розробки науково-обґрунтованих методологічних підходів до стандартизації ЛЗВА на прикладі рідких ЛФ для введення до ДФУ.

Для досягнення поставленої мети були вирішені такі завдання:

- проведено огляд застосування ЛЗВА у світі, у тому числі в Україні, та виявлено перелік активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), ЛФ, терапевтичних груп, що мають першочерговий пріоритет фармакопейної стандартизації; проведено критичний аналіз існуючих проблемних питань виготовлення ЛЗ в умовах аптек України; здійснено критичний аналіз існуючих підходів до фармацевтичних розрахунків, розробки монографій на ЛЗВА, валідації процесів виготовлення ЛЗВА, експериментального вивчення стабільності та визначення термінів зберігання;
- сформовано довідкові таблиці, що містять: перелік сучасних АФІ, які застосовуються для виготовлення рідких ЛЗВА з ГЛЗ; перелік сучасних рідких ЛЗВА зі стандартизованими концентраціями та дисперсійними середовищами для застосування в педіатрії; перелік дисперсійних середовищ із визначеним складом, що можуть застосовуватися при виготовленні рідких оральних ЛФ в умовах аптеки;
- теоретично обґрунтовано фармакопейну концепцію стандартизації ЛЗВА та розроблено дизайн проведення досліджень з розробки методологічних підходів;
- теоретично обґрунтовано та розроблено структуру і формат монографій ДФУ, порядок розробки монографій, структуру досьє на ЛЗВА;

- розроблено та впроваджено у ДФУ монографії на концентровані розчини, виготовлені в аптеках;
- на основі проведеної оцінки ризиків при виготовленні та контролі якості ЛЗВА визначено стратегію забезпечення якості рідких ЛЗВА, виготовлених як з АФІ, так і з готових лікарських засобів (ГЛЗ); розроблено номенклатуру та обґрунтовано методологію розробки стандартних операційних процедур (СОП) для аптек, що мають ліцензію на виготовлення ЛЗ; розроблено типові СОП; визначено принципи застосування ГЛЗ та алгоритм прийняття рішень при виготовленні рідких ЛЗВА з ГЛЗ;
- здійснено валідацію технологій виготовлення рідких ЛЗ (оральних розчинів та суспензій, розчинів концентратів, очних крапель);
- визначено показники та критерії якості для рідких ЛЗВА;
- теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено придатність та коректність використання традиційних (титриметрія) та сучасних методів експрес-аналізу для контролю якості ЛЗВА (раманівської спектрометрії, рефрактометрії, поляриметрії, хімічних тест-систем);
- теоретично обґрунтовано схему дослідження стабільності рідких ЛЗВА, здійснено експериментальні дослідження на прикладі 16 ЛЗВА у різних формах випуску; сформовано довідкову таблицю з даними стабільності для рідких ЛЗВА для орального застосування, виготовлених з АФІ та ГЛЗ;
- розроблено та впроваджено до ДФУ статтю «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках», розроблено підхід та оновлено таблиці вищих разових та вищих добових доз ДФУ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконувалась відповідно до плану науково-дослідних робіт ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» в рамках наукового напрямку «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках. Стандартизація». Автор дисертації у складі експертної групи фармакопейного центру був залучений до обговорення проекту статті 5.2.3 «*Monographs for compounded preparations*» (робочий документ WHO 84QAS/13.526) Всесвітньої організації охорони

здоров'я (ВООЗ). Дисертаційна робота є частиною наукових досліджень, що проводяться співробітниками хімічних кафедр Національного фармацевтичного університету (НФаУ) у напрямку стандартизації ЛЗВА і розробки та валідації методик контролю якості ЛЗ. Дисертація виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт НФаУ за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№ державної реєстрації 0114U000949). Тему затверджено на засіданні ПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 85 від 16.04.2014 р.) та на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 9 від 28.04.2014 р.).

Характеристика структури дисертаційної роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, семи розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків, які винесені окремим томом. Обсяг основного тексту дисертації становить 290 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 21 таблицею, 34 рисунками. Список використаних джерел містить 488 найменування, з них 140 кирилицею та 348 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Дисертаційна робота присвячена експериментальному та теоретичному вирішенню наукової проблеми, що полягає в розробці методологічних підходів фармакопейної стандартизації та створенні фармакопейної концепції якості ЛЗВА для ДФУ.

У вступі дисертантом наведено актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовані мета та завдання дослідження, наукова новизна і практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації.

У першому розділі «**Застосування лікарських засобів, виготовлених в аптеках, аналіз проблемних питань їх виготовлення та стандартизації (огляд літератури)**» Здориком О. А. проаналізовано сучасний досвід та стан використання ЛЗВА у різних країнах світу та встановлено, що ЛЗВА широко застосовуються у педіатрії, геріатрії, гастроентерології, дерматології,

стоматології, онкології, офтальмології, ветеринарії, тощо. За результатом аналізу рецептури різних країн виявлено, що найбільш розповсюдженими є рідкі та тверді оральні ЛЗВА. Асортимент АФІ для приготування рідких та твердих оральних засобів нараховує близько 300 найменувань з 38 терапевтичних груп. Окремим пунктом винесено проблематику аптечного виготовлення рідких оральних ЛФ із ГЛЗ промислового виробництва, використання середовищ/носіїв при виготовленні та їх вплив на органолептичні характеристики та стабільність. Дисертантом сформовано довідкові переліки: АФІ і ГЛЗ зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. Здориком О. А наведено огляд світових тенденцій дослідження стабільності, визначення термінів та умов зберігання ЛЗВА; проаналізовані сучасні публікації щодо дослідження стабільності ЛЗВА, що виготовлені з ГЛЗ, за результатами аналізу сформовані таблиці стабільності, умов та термінів зберігання оральних рідких ЛЗВА.

За результатами аналізу літературних джерел, дисертантом визначено наукову проблему, котра полягає у відсутності національної фармакопейної концепції якості вітчизняних ЛЗВА, яка б враховувала сучасні вимоги до ЛЗ та національні особливості виготовлення та контролю якості.

Розділ 2. Обґрунтування національної фармакопейної концепції якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках. Дизайн, матеріали та методи досліджень У розділі 2 Здориком О. А. наведено обґрунтування створення державної фармакопейної концепції стандартизації ЛЗВА, яка враховує національні особливості виготовлення та контролю якості, умови та обладнання виробничих аптек, законодавчі вимоги.

Розділ 3. Формування підходу до розробки монографій на лікарські засоби, виготовлені в аптеках.

Дисертантом проведено аналіз структури монографій на ЛЗВА фармакопей Британії, США, Республіки Білорусь та національних формулярів, виділені найбільш характерні розділи, які можливо використати при розробці вітчизняних монографій на ЛЗВА, за результатами проведеного аналізу

запропоновано структуру монографій ЛЗВА до введення у ДФУ, порядок розробки проекту монографій, обґрунтовано розділи монографії на ЛЗВА та визначено структуру досьє на ЛЗВА для подання до експертної групи ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Також розроблено і впроваджено до ДФУ 2.2 п'ять монографій на розчини концентрати.

Розділ 4. Передумови та підходи до забезпечення якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках. Вперше проведені комплексні дослідження зі стандартизації ЛЗВА на прикладі рідких ЛФ, виготовлених як із субстанцій, так із ЛЗ промислового виробництва.

Дисертантом за результатами оцінки ризиків при виготовленні та контролі якості ЛЗВА запропоновано систему забезпечення їх якості, яка складається з 14 розділів: аналіз рецепту, персонал, нормативна база, методична база, умови виготовлення та обладнання, документація, відпуск, властивості АФІ та допоміжних речовин, дизайн виготовлення, виготовлення, тара та упаковка, контроль якості, стабільність, маркування. Крім того, дисертантом, визначено стратегію забезпечення якості ЛЗВА, виготовлених із ГЛЗ.

В ході роботи, Здориком О. А., розроблена методологія написання СОП для аптек, що мають ліцензію на виробництво ЛЗ: запропонований алгоритм розробки, затвердження та перегляду СОП; запропонована типова структура і зміст СОП для виробничих аптек.

Розділ 5. Підходи до стандартизації виготовлення та контролю якості рідких лікарських засобів, виготовлених в аптеках. У розділі дисертантом викладено теоретичне обґрунтування вибору показників якості розчинів-концентратів, очних крапель та суспензій, виготовлених із субстанцій та ГЛЗ; запропонований підхід до валідації технології виготовлення ЛЗВА; в роботі також наведені результати експериментальних досліджень з валідації технології та експериментального визначення показників якості на прикладі 16 найменувань рідких ЛФ.

Розділ 6. Теоретичне обґрунтування та експериментальні дослідження стабільності рідких ЛЗВА. Даний розділ дисертант присвятив теоретичному обґрунтуванню підходу дослідження стабільності ЛЗВА та експериментальному визначенню стабільності, термінів та умов зберігання 16 рідких ЛЗВА, представлених у трьох ЛФ. При розробці підходу визначення стабільності ЛЗВА враховували рекомендації настанови з якості 42-3.3:2004. «Лікарські засоби. Випробування стабільності», сучасні наукові публікації.

За результатами досліджень, по визначенню стабільності, для більшості досліджуваних ЛЗВА, встановлені терміни та умови зберігання, які були розширені у порівнянні із загальноприйнятими

Отримані результати досліджень стабільності дисертантом були рекомендовані для включення до ДФУ 2.0.

Розділ 7. Розробка статті до ДФУ «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках». Цей розділ дисертант присвятив обґрунтуванню та розробці загальної статті ДФУ «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках» та оновленню формату та змісту таблиці максимальних терапевтичних доз. Дані дослідження проводилися у рамках запропонованої автором системи забезпечення якості з метою мінімізації ризиків, пов'язаних: з помилковим призначенням лікарем невірної дози у рецепті чи з допущенням фармацевтом помилок у розрахунках при виготовленні ЛЗВА, чи при проведенні контролю при відпуску. В ході наукової роботи, встановлено необхідність доповнення та оновлення таблиць вищих разових та вищих добових доз активних фармацевтичних інгредієнтів у ДФУ та введення загальної статті, яка пояснювала б призначення таблиці та правила розрахунку максимальних рекомендованих терапевтичних доз.

Здориком О. А. доведена актуальність створення єдиної бази даних максимально рекомендованих терапевтичних доз ЛЗ, які в перспективі можна було б використовувати як в лікувально-профілактичних установах, так і в аптеках. Також, визначено підхід до дозування та створення таблиць максимальних терапевтичних доз, запропоновано підхід щодо доповнення та

оновлення таблиць вищих разових та вищих добових доз розділу «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» ДФУ.

Як підсумок роботи, яка представлена в даному розділі, запропоновано основні терміни, поняття та пояснення з розрахунку максимальних терапевтичних доз і висунуто на розгляд концепцію оновлення таблиці вищих разових доз та вищих добових доз отруйних та сильнодіючих ЛЗ для дорослих розділу «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» ДФУ.

Наведені загальні висновки витікають з результатів експериментальних досліджень.

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Проведений аналіз літературних джерел свідчить про доцільність та перспективу необхідності формування методологічних підходів до фармакопейної стандартизації лікарських засобів аптечного виготовлення.

Будь-яке наукове дослідження залежить від використаних методів. При виконанні дисертаційної роботи Здорик О. А. використовував сучасні методи технологічних, фізичних, фізико-хімічних, хімічних, статистичних та інших досліджень. Дисертаційна робота виконана на сучасному технологічному та аналітичному обладнанні з використанням найсучасніших методів дослідження.

Висновки після кожного розділу та загальні висновки витікають з результатів експериментальних досліджень.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Вперше проведено системні теоретично-експериментальні дослідження зі стандартизації ЛЗВА. Шляхом формування відповідних науково-обґрунтованих методологічних підходів розроблено сучасну національну фармакопейну концепцію якості ЛЗВА в Україні, що полягає у розробці загальних фармакопейних статей та окремих монографій на ЛЗВА.

Вперше на підставі аналізу ризиків при виготовленні ЛЗВА науково обґрунтовано розробку та впровадження до національної частини ДФУ статті «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках». Вперше проведені дослідження, визначений підхід та оновлені таблиці «Максимальні рекомендовані терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих» розділу «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» ДФУ.

Вперше проведені дослідження на відповідність фармакопейним вимогам 16 рідких ЛФ, що виготовляються у виробничих аптеках України та світу за фізичними, хімічними та мікробіологічними показниками. Для досліджуваних рідких ЛЗ теоретично обґрунтовані та експериментально підтверджені показники якості та вперше проведені дослідження з валідації технології виготовлення, у тому числі, ЛЗ, виготовлених з ГЛЗ.

На основі проведених теоретичних та експериментальних досліджень вперше визначений порядок розробки монографій на ЛЗВА, розроблені та впроваджені до ДФУ національні монографії на концентровані розчини, виготовлені в аптеках.

Вперше проведені системні дослідження з оцінки ризиків при виготовленні та контролі якості рідких ЛФ та визначено загальну стратегію забезпечення якості ЛЗВА. Теоретично обґрунтовано методологію розробки та визначено номенклатуру СОП для аптек, що мають ліцензію на виготовлення ЛЗ. Визначено принципи застосування ГЛЗ при виготовленні ЛЗВА та алгоритм прийняття рішень при виготовленні рідких ЛЗВА з ГЛЗ.

Вперше теоретично обґрунтований та експериментально підтверджений підхід дослідження стабільності, визначення термінів та умов зберігання ЛЗВА на прикладі 16 рідких ЛЗ.

Вперше теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено придатність використання методів (якісні реакції, титриметрія, СФ, ТШХ, ВЕРХ) та сучасних методів експрес-аналізу (раманівська спектрометрія, поляриметрія, рефрактометрія, хімічні тест-системи) для ідентифікації, кількісного визначення та дослідження стабільності рідких ЛЗВА. Пріоритет і

новизну проведених досліджень з розробки методик кількісного визначення ряду інгредієнтів в ЛЗВА методом спектрофотометрії захищено патентами України на корисну модель: № 123956 U від 12.03.2018, Бюл. 5; № 124009 U від 12.03.2018, Бюл. 5; № 124875 від 25.04.2018, Бюл. 8; розробки методики кількісного визначення антибіотиків у субстанціях методом поляриметрії – патентом України на корисну модель № 94698 U від 25.11.2014 р., Бюл. № 22; стандартизації тест-засобів на основі фільтрувального паперу для експрес-аналізу АФІ в ЛЗВА – патентом України на корисну модель № 96243 U від 26.01.15 р., Бюл. № 2.

Як видно з вищезазначеного наукова новизна сформульована в дисертаційній роботі базується на фактичному експериментальному матеріалі і не визиває жодного сумніву.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Теоретично обґрунтовано та впроваджено до національної частини ДФУ розділу «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» статті «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках», «Таблиці максимальних терапевтичних доз активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих», монографій на концентровані розчини: калію броміду розчин 20 %, калію йодиду розчин 20 %, кальцію хлориду розчин 50 %, кальцію хлориду розчин 20 %, натрію броміду розчин 20 % (акти впровадження ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» № 11/580-5 – 11/587-5 від 17.04.2019 р.).

За результатами експериментальних досліджень стабільності рідких ЛЗ встановлені терміни та умови зберігання для 16 ЛЗВА. Стандартизовано рідкі ЛЗ для орального застосування (виготовлені як із субстанцій, так і з ЛЗ промислового виробництва), очні краплі, концентровані розчини, виготовлені в аптеках. Розроблено методологію написання СОП для аптек, що мають ліцензію на виробництво ЛЗ, запропонована типова структура і зміст СОП для виробничих аптек. За результатами дослідження розроблено СОП технології виготовлення, контролю якості та застосування тест-систем в умовах аптек,

потенціометричного визначення рН, які відображені в інформаційних листах про нововведення у галузі охорони здоров'я № 119-2014 та № 190-2017.

Сформовані переліки АФІ і відповідних ГЛЗ, які їх містять, що наявні на фармацевтичному ринку України, та використовуються для виготовлення рідких ЛЗВА зі стандартизованими концентраціями у світі; сформований перелік дисперсійних середовищ для виготовлення рідких ЛЗВА, що використовуються у світовому фармакопейному аналізі, та обрані необхідні для включення до ДФУ; сформовані довідкові таблиці стабільності та умов зберігання рідких ЛЗВА при виготовленні їх з АФІ, твердих чи ін'єкційних ГЛЗ.

Розроблені методики контролю якості ЛЗВА впроваджено в практику лабораторій з аналізу якості лікарських засобів та виробів медичного призначення деяких територіальних Державних служб з лікарських засобів та контролю за наркотиками України, центральної лабораторії митної служби при Уряді Республіки Таджикистан, центральної лабораторії служби державного нагляду за фармацевтичною діяльністю Міністерства охорони здоров'я та соціального захисту населення Республіки Таджикистан, та низки виробничих аптек, у науково-педагогічний процес кафедр деяких вищих навчальних закладів.

Виходячи з вищевказаного можна зазначити, що теоретичне та практичне значення досліджень виконаних дисертантом має великий внесок у медичну та фармацевтичну галузь.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях і авторефераті. За матеріалами дисертації опубліковано 37 статей (11 – у закордонних фахових виданнях, 5 із яких у виданнях, що індексовані у наукометричній базі Scopus), 28 тез доповідей на науково-практичних конференціях, 2 інформаційні листи про нововведення у галузі охорони здоров'я, отримано 5 патентів на корисну модель.

В усіх виданнях широко та повно представлені основні положення дисертаційної роботи.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертаційної роботи і відображає обсяг, наукову новизну та практичне значення проведених досліджень.

Але не зважаючи на великий обсяг дисертаційної роботи, в роботі можна відзначити такі недоліки і дискусійні моменти:

1. На мій погляд недоцільно в дисертаційній роботі наводити загально відомі методики виготовлення суспензій, очних крапель, розчинів-концентратів (стор. 113). Крім того виникає запитання навіщо були виготовлені очні краплі в кількості 100 флаконів.
2. В табл. 5.2 наведені дані, що до кількісного вмісту досліджуваних ЛФ, які виготовлені як з субстанцій так и з ГЛЗ. Чи враховували Ви допустимі межі кількісного вмісту діючої речовини в таблетках, якщо відомо що таблетки з вмістом до 80 мг та менше мають допустиму похибку 10 %, а з 80 мг – 250 мг 7,5 %. Чи може це привести до передозування діючої речовини особливо це стосується ЛФ для новонароджених, адже в аптеках частіше за все відсутня апаратура, яка дозволяє визначити кількісний вміст виготовленої ЛФ?
3. В дисертаційній роботі наведено визначений в процесі досліджень вміст діючих речовин, методом ВЕРХ та наведено приклади хроматограм (рис. 6.2, 6.7, 6.8). Вважаю, що доцільно було б навести площі піків досліджуваних та стандартних зразків, хроматограми стандартних зразків, які дозволили би визначити за формулами кількісний вміст діючих речовин та на мій погляд це прикрасило би роботу.
4. Вважаю необхідним було в роботі зазначити стандартні зразки які дисертант використовував при якісному та кількісному визначенні діючих речовин при застосуванні ВЕРХ.
5. В ході ознайомлення з роботою виникає запитання, чи можливо застосовувати зазначені в таблиці 6.3 терміни придатності ЛЗВА, якщо вони виготовлені з ГЛЗ інших виробників, які не наведені в таблиці?
6. В розділі 6, наведені данні, щодо частоти проведення та тривалості випробувань стабільності, вважаю недоцільним визначати їх після 6 місяців.

7. В списку використаних літературних джерел зустрічаються першоджерела видані понад 10 років, а інколи і 20 (23, 31, 35, 42 та ін.).

Але вказані недоліки не впливають на загальну оцінку роботи, яка виконана на сучасному науковому рівні і розвиває актуальний науковий напрямок.

Таким чином, дисертаційна робота на тему: **«Формування методологічних підходів до фармакопейної стандартизації лікарських засобів аптечного виготовлення»** є завершеною науковою працею, в якій розроблено методологічні підходи фармакопейної стандартизації лікарських засобів виготовлених в аптеках. За актуальністю, науковою та практичною значущістю, ступенем обґрунтованості, достовірності отриманих результатів та повнотою їх викладення у наукових фахових публікаціях дисертаційна робота Здорика О. А. повністю відповідає вимогам п. 10 «Положення про порядок присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор Здорик Олександр Анатолійович заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів.

Офіційний опонент:
завідувач кафедри фармацевтичної хімії,
доктор фармацевтичних наук, професор

Підпис офіційного опонента
доктора фармацевтичних наук
професора Кучеренко Л.І. засвідчую:



Власноручний підпис Л.І. Кучеренко
ПІДТВЕРДЖУЮ
зав. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
_____ р. Підпис