

ВІДГУК

**ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА НА ДИСЕРТАЦІЙНУ РОБОТУ
БОРСУКА СЕРГІЯ ОЛЕКСАНДРОВИЧА на тему «РОЗРОБКА
ТЕХНОЛОГІЇ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ТРИПТОФАНОМ ТА ТІОТРИАЗОЛІНОМ»**, яка
представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фар-
мацевтичному університеті для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата
фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03—стандартизація та організація ви-
робництва лікарських засобів

Обґрунтування вибору теми дослідження. В зв'язку з високою поширеністю психічних патологій однією з актуальних проблем сучасної клінічної медицини є розвиток у значної частини населення патологічної відповіді людського організму на стресові впливи, розвиток важкої дезадаптації різної психічної і соматичної патології. Причиною цього є розвиток не тільки психічних порушень, таких як депресія, емоційна напруга, мнестичні розлади, а й інші патології, які виникають саме внаслідок стресу. Прикладом можуть служити гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, бронхіальна астма, гіпертиреоз, дерматози, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, функціональний синдром роздратованого кишечника та ін. Незважаючи на постійні зусилля по оптимізації лікування захворювань центральної нервової системи проблема залишається в повному обсязі не вирішеною.

Згідно з проектом Державної цільової програми «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих лікарських засобів вітчизняними, у тому числі біотехнологічними препаратами та вакцинами» на 2011-2021 роки, одним із першочергових завдань фармацевтичної галузі є розробка і впровадження у виробництво нових вітчизняних препаратів, що дозволить підвищити ефективність терапії захворювань ЦНС і стане наступним кроком на шляху до вирішення проблеми імпортозаміщення.

На теперішній час особливим попитом при лікуванні, а також профілактиці вищезазначених патологій з боку ЦНС користуються анксиолітичні та стрес-протекторні лікарські засоби. Серед даних препаратів особливу увагу при лікуванні та профілактиці даних патологій визивають структурний аналог нейротрансмітерів – L-триптофан. Дана незамінна амінокислота сприяє зняттю тривожності, гіперактивності, нав'язливих станів і синдрому хронічної втоми, підвищує настрій, усуває напругу і відчуття страху, покращує хороше засинання і нормалізує сон. Але, даний лікарський засіб не має ноотропної, стреспротективної і антиоксидантної дії при самотійному застосуванні, а також володіє такими побічними ефектами, як сухість ротової порожнини, сонливість, зниження апетиту.

В зв'язку з цим, особливу цікавість представляє потенціювання протекторних властивостей L-триптофану, а також нівелювання його побічних ефектів, за рахунок комбінування з речовинами, які виявляють антиоксидантну дію і гальмують оксидативний стрес і тим самим відновлюють чутливість рецепторів нейрона, покращують енергозабезпечення головного мозку. До таких препаратів можна впевнено віднести відомий вітчизняний антиоксидант - тіотриазолін. Регулюючи окисно-відновні механізми підвищення афінності до серотонінових

рецепторів, тіотриазолін здатний посилити анксиолітичну дію L-триптофану, в свою чергу, L-триптофан може посилити антиоксидантну дію тіотриазоліну.

Тому, на підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що розробка оригінального комбінованого лікарського засобу L-триптофану з тіотриазоліном у вигляді таблеток для лікування захворювань ЦНС, до складу якого входять активні фармацевтичні інгредієнти, а саме L-триптофан та тіотриазолін представляє собою актуальну задачу.

Метою дисертаційної роботи є фармацевтична розробка та стандартизація нового ефективного лікарського засобу, який виявляє виражені анксиолітичні, стрес-протекторні, ноотропні, нейропротективні та антиоксидантні властивості, на основі фіксованої комбінації L-триптофану з тіотриазоліном, що сприяє значному зменшенню проявів побічних ефектів.

Для досягнення цієї мети дисертантом були вирішені наступні завдання:

- проведено аналітичну оцінку даних наукової літератури в розрізі новітніх уявлень щодо лікування захворювань ЦНС, етіологічним чинником яких є стрес, методичних підходів до створення таблетованих лікарських форм, а також перспектив застосування препаратів, розроблених на основі антиоксидантів з метою зменшення побічних ефектів. Проведено маркетингові дослідження ринку анксиолітичних та ноотропних препаратів;

- здійснено комплекс досліджень з метою обґрунтування оптимального складу діючих речовин оригінальної комбінованої лікарської форми. Розроблено оптимальну технологію виробництва комбінованих таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном. З урахуванням властивостей діючих речовин розроблено технологічну схему виробництва нового комбінованого засобу;

- розроблено методики стандартизації нового комбінованого препарату у таблетках. Розроблено проект методик контролю якості (МКЯ) на отримані таблетки. Проведено валідацію розроблених методик кількісного визначено вміст активних фармацевтичних інгредієнтів у таблетках L-триптофану з тіотриазоліном. Встановлено умови зберігання і термін придатності досліджуваних таблеток;

- для доведення ефективності фармацевтичної розробки здійснено дослідження специфічної дії отриманих таблеток.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду азатетрациклів і створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів» (номер державної реєстрації 0113U000802).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше запропоновано оригінальну фіксовану комбінацію активних фармацевтичних інгредієнтів у відповідних дозах L-триптофану 200 мг та тіотриазоліну 50 мг для розробки нового анксиолітичного, стрес-протекторного, ноотропного засобу. Вперше методом математичного планування експерименту науково обґрунтовано склад та розроблено технологію нового комбінованого засобу L-триптофану з тіотриазоліном в таблетках з фіксованою комбінацією L-триптофану 200 мг та тіотриазоліну 50 мг.

За результатами фармакологічних досліджень уперше виявлено потенціювання анксиолітичної, стрес-протекторної дії L-триптофану при його застосуванні

з тіотриазоліном в одній лікарській формі, що визначило зниження їх терапевтичних доз у 2,5 рази.

Вперше відповідно до вимог ДФУ розроблені методики стандартизації таблеток L-триптофану з тіотриазоліном щодо ідентифікації, кількісного визначення L-триптофану та тіотриазоліну методом ВЕРХ.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений та стандартизований оригінальний фармакологічний засіб на основі L-триптофану та тіотриазоліну у формі таблеток. Отримані результати досліджень можуть бути застосовані при розробці нових лікарських засобів на основі анксиолітичного, ноотропного препарату в комбінації з антиоксидантом. Розроблено технологічну схему отримання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном методом вологої грануляції, яку апробовано та впроваджено у систему лабораторії таблетованих ЛП ДП «ДНЦЛЗ» (акт впровадження від 03.09.2018). Розроблено методику кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші, таблетковій масі та таблетках методом ВЕРХ, яку апробовано та впроваджено у систему якості АТ «Лекхім-Харків» (акт впровадження від 24.09.2018).

Розроблені методики стандартизації таблеток з плівковим покриттям L-триптофану з тіотриазоліном, які покладені в основу проекту документа «Методи контролю якості на лікарський засіб».

Результати наукових досліджень впровадженні в науково-педагогічні процеси кафедр деяких вищих закладів України.

Особистий внесок здобувача. Автором дисертаційної роботи особисто проаналізовано й узагальнено дані наукової літератури щодо лікування захворювань ЦНС. Разом з науковим керівником було визначено мету та основні задачі досліджень, розроблено методичні підходи, на основі яких обрано методи виконання практичної частини дисертаційної роботи. Особисто дисертантом проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, технологічних та фармакологічних властивостей діючих речовин. Здобувачем розроблено склад і технологію таблеток L-триптофану з тіотриазоліном методом вологої грануляції. Розроблені методики якісного аналізу L-триптофану з тіотриазоліном в таблетках та вивчені валідаційні параметри таблеток. Зазначено особистий вклад дисертанта у наукових публікаціях зі співавторами. Увесь експериментальний матеріал за даними хімічних, фізичних, фізико-хімічних досліджень виконано, проаналізовано та узагальнено особисто автором.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (м. Харків, 13 – 16 вересня 2016 р.), VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 10 – 11 листопада 2016 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2017» (м. Запоріжжя, 11 – 12 травня 2017 р.), V міжнародній науково-практичній конференції «Перспективи розвитку сучасної науки» (м. Київ, 15 – 16 вересня 2017 р.), V Національному з'їзді фармакологів України (м. Запоріжжя, 18 – 20 жовтня 2017 р.), III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти

створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 14 – 15 листопада 2017 р.), V Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих вчених «ВІМСО» (м. Чернівці, 4 – 6 квітня 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича (м. Харків, 12 – 13 квітня 2018 р.), VIII науково-практичній конференції молодих вчених та студентів ТДМУ ім. Абуалі абні Сіно з міжнародною участю (м. Душанбе, 27 квітня 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 18 – 25 квітня 2018 р.).

Апробацію роботи проведено на спільному засіданні кафедр аналітичної хімії; технології ліків; токсикологічної і неорганічної хімії; органічної і біоорганічної хімії; фармацевтичної хімії; фармакогнозії, фармакології та ботаніки; фізколоїдної хімії; медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій; управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства; клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету від 21 вересня 2018 року.

Дослідження повністю відображені в наукових працях, а саме за матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, зокрема 1 патент на винахід, 8 статей (5 статей у наукових фахових виданнях України та 3 статті у зарубіжних виданнях, всі 8 статей опубліковані у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз), 10 тез доповідей.

Дисертаційна робота викладена на 253 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, 15 додатків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 29 таблицями та 69 рисунками. Список використаних джерел містить 236 найменування, з них 168 кирилицею та 68 латиницею. Обсяг основного тексту – 175 сторінок. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу, присвяченого вибору матеріалів та методів досліджень, трьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків.

Дисертація включає в собі всі етапи технологічної розробки лікарського засоби: критичний огляд літератури, характеристика матеріалів та методів, оптимізація складу і технології виробництва таблеток, стандартизація показників якості і валідація розроблених методик, фармакологічні дослідження розробленого препарату.

Розділ 1 під назвою «Сучасний стан медичного застосування триптофану та тіотриазоліну і їх комбінацій з іншими лікарськими засобами. Стан сучасного фармацевтичного ринку ноотропних та анксиолітичних препаратів (Огляд літератури)» носить оглядовий характер, в якому дисертант наводить аналіз літератури, який відображає суть визначеної проблеми щодо: визначення ринку лікарських засобів України з групи анксиолітичних та ноотропних препаратів (розділ 1.2), фармакологічних властивостей L-триптофану та його застосування в медичній практиці (розділ 1.3), медичного застосування тіотриазоліну, а також аспектів його медичного застосування (розділ 1.4), обґрунтування створення нового комбінованого лікарського засобу на основі L-триптофану та тіотриазолі-

ну (розділ 1.5), успішних поєднань L-триптофану та тіотриазоліну в медичній практиці (розділ 1.6)

Проведене дисертантом маркетингове дослідження ринку анксиолітичних лікарських засобів показало, що він налічує 126 зареєстрованих в Україні препарати, п'яти лікарських форм (таблетки, капсули, порошки, розчини для ін'єкцій, гранули), 7 країн – виробників. Частка вітчизняних виробників у структурі реалізації цієї групи лікарських засобів нижче у порівнянні з імпортними анксиолітичними лікарськими засобами, які представлені на українському фармацевтичному ринку. Збільшення кількості лікарських засобів, виготовлених українськими виробниками як найкраще сприятиме їх доступності та росту обсягів реалізації, що позитивно вплине на вітчизняну фармацевтичну промисловість та населення.

Слід відзначити, що огляд літератури свідчить про доцільність розробки та проведення повномасштабних доклінічних і клінічних досліджень оригінального препарату L-триптофан з тіотриазоліном в формі таблеток для самостійного прийому тому, що лікарські засоби для лікування захворювань ЦНС застосовують протягом довготривалого часу.

У **розділі 2 «Характеристика матеріалів та методів дослідження»** роботи наведена характеристика об'єктів дослідження (діючих та допоміжних речовин), методик дослідження та умов здійснення експерименту за допомогою яких вирішувались завдання, поставлені в даній роботі.

Розділ 3 дисертаційної роботи «Розробка оптимального складу та технології таблеток на основі триптофану та тіотриазоліну методом вологої грануляції» присвячений розробці оптимального складу і технології нового комбінованого лікарського засобу L-триптофану з тіотриазоліном у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою і є основним технологічним розділом дисертаційної роботи Борсука С. О.

По-перше, дисертантом були проведені квантово-хімічні розрахунки, які показали, що незважаючи на можливість утворення між компонентами нестійких водневих зв'язків система L-триптофан, 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат і морфолін являє собою суміш речовин (розділ 3.2). Крім того, проведено дериватографічні дослідження, які підтвердили, що L-триптофан та тіотриазолін є сумішшю діючих речовин, які не взаємодіють між собою. Все вищенаведене дозволяє поєднати діючі речовини в одній лікарській формі у вигляді таблеток з плівковим покриттям (розділ 3.3).

В результаті фізико-хімічних, фармако-технологічних, а також морфометричних досліджень субстанцій L-триптофану та тіотриазоліну, була спрогнозована, а надалі й підтверджена можливість отримання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном методом вологої грануляції (розділ 3.4).

В подальшому Борсуком С. О. були проведені дослідження з вибору раціональних допоміжних речовин з метою отримання таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном методом вологої грануляції (розділ 3.5). В ході роботи були досліджені чотири групи допоміжних речовин.

При вивченні чотирьох якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – чотирьохфакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату, досліди реалізовані у двох повторностях. Було вивчено вплив допоміжних речовин на процес пресування таблеток-ядер, зовнішній вигляд поверхні таблеток-ядер після виготовлення, однорідність дозування маси

таблеток-ядер, стійкість таблеток-ядер до роздавлювання, стиранисть таблеток-ядер, час розпадання таблеток-ядер, зовнішній вигляд поверхні таблеток після 6-ти місяців зберігання. За результатами експериментальних досліджень проведено дисперсійний аналіз.

Після проведених досліджень та беручи до уваги результати дослідження якісного та кількісного співвідношення допоміжних речовин Борсуком С. О. запропоновано оптимальний склад таблеток-ядер, які за фармако-технологічними властивостями відповідають вимогам ДФУ.

В подальшому були проведені дослідження зі створення захисної полімерної оболонки на поверхні таблеток-ядер L-триптофану з тіотриазоліном (розділ 3.6). В якості плівкоутворюючих композицій використовували готові суміші торгової марки Opadry.

За результатами проведених досліджень було встановлено оптимальний склад та технологію отримання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном методом вологої грануляції та розроблено технологічну схему таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з L-триптофаном та тіотриазоліном, яку апробовано на базі ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (акт впровадження від 03.09.2018 р.)

Дуже важливим є розділі 4 дисертації **«РОЗРОБКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТАБЛЕТОК З L-ТРИПТОФАНОМ ТА ТІОТРИАЗОЛІНОМ»** в якому наведені результати досліджень з розробки сучасних фізико-хімічних методик стандартизації отриманих таблеток сучасними методами.

Було проведено вивчення вже існуючих та розробка нових методик стандартизації субстанцій на основі L-триптофану та тіотриазоліну. Аналіз даних показав, що існуючі методики контролю цих субстанцій не дозволяють провести їх контроль якості при сумісній присутності в препараті. Тому автором була поставлена задача розробки методики їх аналізу за допомогою ВЕРХ (розділ 4.1). Розроблена методика для якісного та кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші: L-триптофану та тіотриазоліну методом ВЕРХ (розділ 4.2). Для проведення аналізу саме цим методом дисертантом були підібрані рухома та нерухома фаза, а також оптимальні умови проведення дослідження: колонка, елюент, швидкість рухомої фази, довжина хвилі детектора, температура та обсяг введеної проби.

Дисертантом вперше розроблено методику стандартизації (ідентифікація, розчинення, кількісне визначення) діючих речовин при одночасній присутності методом ВЕРХ у таблетковій масі (розділ 4.3-4.4) та таблетках при цьому встановлено, що запропонована методика ВЕРХ є високочутливою та відтворюваною. Проведені експериментальні дослідження основних показників якості розроблених таблеток L-триптофану з тіотриазоліном згідно вимог ДФУ. За результатами проведених досліджень розроблено специфікацію та проект МКЯ на таблетки з L-триптофаном та тіотриазоліном (розділ 4.5).

Проведено процедуру валідації методики кількісного визначення діючих речовин у таблетках L-триптофану з тіотриазоліном за такими характеристиками як специфічність, лінійність, діапазон застосування, правильність та прецизійність (збіжність) (розділ 4.6).

На підставі вивчення стабільності таблеток L-триптофану з тіотриазоліном згідно настанови 423.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності» у процесі зберігання визначено термін та умови їх зберігання – 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С (розділ 4.7).

Необхідно особливо відзначити, що практично за всіма показниками якості розроблений препарат має характеристики, які суттєво краще мінімальних фармакопейних вимог. Це дозволяє практично уникнути ризиків невідповідності специфікаціям, зокрема по таким найважливішим показникам, як «Кількісний вміст» та «Однорідність дозованих одиниць».

Розділ 5 «Підтвердження ефективності фармацевтичної розробки» дисертаційної роботи присвячений вивченню анксиолітичних, стрес-протекторних та ноотропних властивостей нового комбінованого лікарського засобу L-триптофану з тіотриазоліном в експериментально обґрунтованому співвідношенні діючих речовин.

Фармакологічними дослідженнями встановлено оптимальне співвідношення триптофану і тіотриазоліну - 4:1, яке проявляє максимально ефективну анксиолітичну активність (розділ 5.1).

Таблетки триптофану з тіотриазоліном (4:1) мають виражену стрес-протективну, ноотропну активність, і за силою дії достовірно перевершують референс-препарат Ноофен (розділ 5.2).

Дисертантом було досліджено мікробіологічну чистоту таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном, які довели його мікробіологічну чистоту (розділ 5.3).

Опубліковані роботи і автореферат повністю відповідають основним результатам досліджень та змісту дисертації.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та 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, технологічних, хімічних і фармакологічних 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 **БОРСУКА СЕРГІЯ ОЛЕКСАНДРОВИЧА** є новим з наукової точки зору і перспективним з позиції впровадження в практичну фармацію.

Поряд з тим до роботи є декілька зауважень та рекомендацій:

1. Авторами наведені результати випробування на розпадання таблеток, при цьому також розроблений препарат контролюється за показником «Розчинення». Відповідно з підходом ДФУ/ЄФ, якщо препарат контролюється за показником «Розчинення», випробування на розпадання не проводять.

2. Для багатокомпонентних препаратів можливо не контролювати однорідність дозованих одиниць по всім діючим речовинам. Однак при цьому потрібно обґрунтування вибору маркерного компонента. Для розробленого препарату од-

норідність контролюється за вмістом l-триптофана. Обґрунтування вибору його як маркерного компонента відсутнє.

3. Автор наводить методику контролю супровідних домішок та їх нормування у препараті, однак обґрунтування придатності методики та запропонованого нормування відсутнє.

4. Наявні деякі помилки оформлення. Так, у випробовуванні на «Однорідність дозованих одиниць» наводяться вимоги до «Однорідності маси», які є більш жорсткими. Але по факту препарат витримує навіть такі вимоги.

Є невдалі вирази, наприклад: за показником «Розчинення» препарат «відповідає вимогам ДФУ». ДФУ та інші фармакопеї не наводять вимог щодо ступеню вивільнення.

Є деякі орфографічні помилки та помилки формату.

Однак вказані зауваження не зменшують наукової значимості роботи.

На основі вище зазначеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **БОРСУКА СЕРГІЯ ОЛЕКСАНДРОВИЧА «РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ТРИПТОФАНОМ ТА ТІОТРИАЗОЛІНОМ»**, є закінченою науково-дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати, що в сукупності вирішують конкретну задачу в галузі розробки нового оригінального лікарського засобу для лікування епілепсії.

Вважаю, що за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень дисертаційна робота **«РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ТРИПТОФАНОМ ТА ТІОТРИАЗОЛІНОМ»** відповідає «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та паспорту спеціальності 15.00.03 - стандартизація та організація виробництва лікарських засобів, а її автор **БОРСУК СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ** заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук.

Офіційний опонент:

доктор фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник
заступник директора з наукової роботи,
начальник відділу валідації та стандартних
зразків ДП «Український науковий
фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Д. А. Леонт'єв

Підпис Леонт'єва Д.А. засвідчую.
Головний інспектор з кадрів



Т.Л. Парусенко