

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

кандидата фармацевтичних наук, старшого наукового співробітника
Назарової Олени Сергіївни на дисертаційну роботу
Яковенко Олексія Володимировича на тему «**Розробка складу та технології
твердої лікарської форми з гліцином седативної дії**», яка
подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.037 при Національному
фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН України № 1214 від
10.11.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття
наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю
226 Фармація, промислова фармація

Актуальність теми дисертації

Стрес – природна реакція організму на відчуття дискомфорту чи небезпеки. Його можуть викликати проблеми у відносинах, на роботі, а також страх та сильна втома. Коли фактор, що провокує стрес, зникає, проходить і сама реакція. Однак трапляються випадки, коли ситуація, що стала причиною нервового перенапруження, ніяк не вирішується і стан переходить у хронічну форму неврозу, а надалі, можливо, і депресію. На тлі цього може статися зниження імунітету, погіршення роботи ендокринної системи організму, виникнення різних захворювань. Цей стан необхідно виправляти.

Одна з речовин, що надають позитивний вплив на нервову систему людини – гліцин. Цей засіб впливає на центральну нервову систему м'яко і має мінімум протипоказань. Гліцин - це природний метаболіт широкого спектру дії, має протистресорну, ноотропну, антидепресивну дію, є нейромедіатором гальмівного типу. Гліцин бере участь у синтезі тканинних білків, жовчних кислот, креатину, глутатіону, глюкози. Його есенціальна роль полягає в утворенні δ -амінолевулінової кислоти – попередниці пуринових нуклеотидів та гему. Крім того, препарат виявляє властивості α -адренолітика, здатний до кон'югації фенолів, альдегідів, азот- та сірковмісних сполук.

Таким чином гліцин має широкий спектр фармакологічних ефектів. Важливі властивості: хороший профіль безпеки; відсутність вікових обмежень; широкі можливості для підбору індивідуальних доз; можливість створення комплексних схем лікування, у яких гліцин поєднується з іншими лікарськими засобами. Терапевтична ефективність гліцину виражається в універсальній антистресовій дії, нормалізації стану нервової системи в період збудження, перевтоми або загальної астенії (м'яка седативна дія), поліпшенні розумової працездатності та пам'яті (ноотропна дія), антитоксичній дії при хімічних (в тому числі).

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що розробка складу та технології твердої лікарської форми, а саме пресованих льодяників з гліцином седативної дії, представляє собою актуальну задачу.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Розробка

складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації 0114U000945).

Наукова новизна отриманих результатів

Дисертантом уперше науково обґрунтовано на підставі результатів фармако-технологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень оптимальний склад і промислову технологію нового ЛЗ – комбінованих пресованих льодяників заспокійливої дії на основі гліцину та магнію цитрату.

Вперше розроблено методики ідентифікації та кількісного аналізу діючих речовин у пресованих льодяниках, визначено їх фізико-хімічні властивості та біологічну активність, вивчено стабільність препарату у процесі зберігання.

Уперше встановлено оптимальні умови зберігання та підібрано раціональну упаковку, що забезпечує стабільність препарату протягом 2 років зберігання.

Дисертантом уперше на підставі фармакологічних досліджень доведено раціональність складу та ефективність застосування запропонованого комбінованого засобу.

Для підтвердження новизни досліджень подано заявку на патент України на корисну модель № 3337 від 17.12.20 р. та отримано рішення від 01.03.21 р. u2021 00984 «Спосіб одержання комбінованого засобу стресопротекторної дії».

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення має створення нового оригінального ЛЗ у формі пресованих льодяників стресопротекторної дії та розробка проектів МКЯ і технологічного промислового регламенту на виробництво пресованих льодяників.

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджені в освітню та науково-практичну діяльність кафедр вищих навчальних закладів фармацевтичного профілю: Національного фармацевтичного університету, Львівського національного медичного університету, Донецького Національного медичного університету, Ташкентського фармацевтичного інституту.

Особистий внесок здобувача

Автором дисертаційної роботи особисто здійснено: інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації; експериментальну частину; графічне та статистичне оброблення одержаних результатів; оформлення всіх розділів наукової праці; сформульовано висновки.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях наводиться за текстом дисертації, а також у списку публікацій.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими здобувачем виконано планування та проведення експериментальних досліджень, проведено аналіз, систематизацію та узагальнення одержаних результатів, а також підготовлено матеріали до друку. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить зазначені в дисертації результати досліджень і творчий доробок. Співавторами наукових праць дисертанта захищено ряд дисертацій за іншими темами. Усі наукові та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, отримано автором самостійно.

Разом із науковим керівником здобувачем визначено мету та обґрунтовано загальну методологію досліджень, а також обговорено отримані результати. Теоретично обґрунтовано та розроблено склад і технологію отримання

пресованих льодяників, проведено планування усіх експериментальних робіт; обрано аналітичне і технологічне обладнання, необхідне для вирішення завдань, а також проведено експериментальні дослідження за темою дисертації. За допомогою фізико-хімічних, структурно-механічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір АФІ та допоміжних речовин, розроблено технологію пресованих льодяників, визначено їх показники якості, розроблено та валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення магнію цитрату та гліцину, встановлено стабільність препарату у процесі зберігання.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах

Основні положення дисертаційної роботи пройшли апробацію на науково-практичних міжнародних конференціях, симпозіумах і конгресах: Modelling & Experiments in Drug Delivery Systems (Глазго, 2018); XXVI Міжнародна науково-практична конференція молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (Харків, 2019); International scientific and practical conference «Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries» (Люблин, 2019); IV Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів» (Харків, 2020); International distance conference: Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation (Каунас, 2020), VII науково-практична конференція Школи молодих науковців АТ «Фармак» (Київ, 2020); Международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шимкент, 2020); Міжнародна науково-практична дистанційна конференція, присвячена 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 2021).

За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, зокрема 4 наукові статті у фахових виданнях (з них 1 в журналі, що індексується в наукометричній базі Scopus), 9 тез доповідей. Це відповідає Наказу № 1220 від 23.09.2019 р. Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук». Опубліковані роботи повністю відповідають основним результатам досліджень та змісту роботи.

Структура та зміст дисертації

Представлена дисертаційна робота викладена на 168 сторінках машинопису. Робота ілюстрована 25 таблицями, 24 рисунками. Бібліографія містить 164 джерела літератури, з них 88 іноземних авторів. Дисертаційна робота складається зі вступу, 5 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків.

Вступ дисертації включає дані щодо актуальності, мети та завдань роботи, методів дослідження, наукової новизни, практичної значимості, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертаційної роботи.

Мета роботи сформульована чітко і є теоретично обґрунтованою. Завдання, які вирішуються для досягнення мети, є чіткими та конкретними.

Розділ 1 під назвою «СТРЕС, ЙОГО РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ТА СУЧАСНА ТЕРАПІЯ» носить оглядовий характер, в якому дисертант наводить аналіз літератури, яка відображає суть визначеної проблеми щодо: причин, етіопатогенезу та наслідків стресу (**розділ 1.1**), сучасної терапії стресових станів

(розділ 1.2); використання гліцину та солей магнію у складі твердих лікарських засобів (розділ 1.3) та сучасних аспектів створення пресованих льодяників (розділ 1.4).

Слід відзначити, що огляд літератури свідчить про актуальність та доцільність проведення подальших досліджень щодо розробки складу та технології пресованих льодяники седативної дії з гліцином та органічними солями магнію.

У розділі 2 «ЗАГАЛЬНА МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ» роботи здійснено обґрунтування вибору лікарської форми препарату, що розробляється, та визначено загальну методологію досліджень (розділ 2.1), обговорені об'єкти (розділ 2.2) і методи досліджень (розділ 2.3).

Таким чином, дисертантом обрано та доведено доцільність використаних в роботі фізико-хімічних, фармако-технологічних, фармакологічних, мікробіологічних та статистичних методів досліджень.

В розділі 3 дисертаційної роботи «МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ТА РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕСОВАНИХ ЛЬОДЯНИКІВ СТРЕСОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ» проведено аналіз фармацевтичного ринку препаратів для позиціонування комбінованого лікарського засобу на основі гліцину та магнію цитрату (розділ 3.1). Вивчено структуру і тенденції розвитку українського ринку ЛЗ для профілактики та лікування стресових станів з метою визначення маркетингових можливостей для вітчизняних розробників. Було визначено, що українські виробники представляють 68,8 % препаратів цієї групи. Найбільш поширеними є комбіновані препарати. Серед ЛФ найбільше представлені таблетки (37 %), настоянки (17 %) та капсули (16 %) (рис. 3.1). Проведене дослідження дозволило визначити, що оригінального комбінованого лікарського засобу комплексної дії вітчизняного виробництва у формі пресованих льодяників на ринку немає (табл. 3.2). Порівняно з основними конкурентами за терапевтичною дією пропонується препарат може використовуватися з профілактичною метою, а також як препарат тривалого використання з мінімальною кількістю побічних ефектів.

Для розробки складу пресованих льодяників зі стресопротекторною дією (розділ 3.2) дисертантом проведено дослідження фізико-хімічні властивості гліцину та магнію цитрату (розділ 3.2.1), на основі яких встановлено, що кристали магнію цитрату мають форму, наближену до еліпсоподібної, поверхню гладку, фактор форми 0,49 (рис. 3.2). Кристали гліцину мають гладку поверхню, частинки здатні до агломерації, фактор форми коливається від 0,18 до 0,62, що вказує на необхідність досліджень з вибору допоміжних речовин (рис. 3.3).

Дисертантом на підставі фармако-технологічних досліджень (розділ 3.2.2) доведено, що частинки порошку гліцину та магнію цитрату мають форму тонких пластин із гладкою поверхнею та загостреними краями, у фракційному складі переважає дуже дрібна фракція (сито № 0,1) – 98,5 % (табл. 3.4). Дані дослідження вологопоглинання АФІ (рис. 3.4 і 3.5) свідчать про їх низьку гігроскопічність. Плинність (гліцин – 40,52 с/100 г, магнію цитрат – 8,48 с/100 г, суміш АФІ – 26,15 с/100 г) та спресовуваність (гліцин – 35 %, магнію цитрат – 19 %, суміш АФІ – 31 %) АФІ та їх суміші виявилися незадовільними (табл. 3.3). Отже, отримані дані вказують на те, що гліцин та магнію цитрат мають різні

фармако-технологічні властивості, суміш АФІ є різною за гранулометричним складом і потребує поліпшення для використання методу прямого пресування як методу виробництва пресованих льодяників.

За допомогою методу математичного планування експерименту проведено розробку складу та обґрунтування технологічних параметрів одержання пресованих льодяників (**розділ 3.2.3**). Згідно з одержаними результатами (**табл. 3.8**) оптимальним виявився склад льодяників ***a*3***b***1***c***1***d***3**, оскільки він характеризується добрими фармако-технологічними властивостями таблеткової маси, механічними параметрами льодяників та їх повільним розчиненням, а крім того, приємним солодким смаком під час розсмоктування та нейтральним післясмаком. Було обрано такий склад: гліцин та магнію цитрат як АФІ, ізомальт (GalenIQ™ 721) як наповнювач, коповідон (Plasdone™ S-630) як суха зв'язувальна речовина та гліцерил бегенат (Compritol® 888 CG АТО) як лубрикант / ковзна речовина.

З метою обґрунтування вибору оптимального складу коригентів смаку пресованих льодяників (**розділ 3.3**) та вивчення доцільності їх застосування було вивчено параметри смаку та емоційних почуттів. Використовували класичний підхід за методиками «смакової панелі» А. В. Тенцової та «смакової карти» І. А. Єгорова. На підставі аналізу модельних зразків льодяників без коригентів смаку було зроблено висновок (**табл. 3.9**), що найкраще смакове відчуття спостерігалось у композиції II (4,25). Респонденти відмічали нейтральний післясмак у цього зразка, на відміну від гіркомого післясмаку у композицій I та III (3,90 та 4,00 відповідно). Порівняльний аналіз композицій «смакової карти» (**табл. 3.10**) також показав, що найбільш комфортним смаком володіє дослідний зразок II.

На підставі проведених досліджень за методиками «смакової панелі» та «смакової карти» визначено смаковий профіль льодяників та доведено, що немає необхідності застосовувати смакові коригенти.

У результаті проведених комплексних досліджень було обрано склад пресованих льодяників під умовною назвою «Гліцимаг».

Важливим з практичної точки зору є **розділ 4 дисертації «ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС ОТРИМАННЯ ПРЕСОВАНИХ ЛЬОДЯНИКІВ. РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ. БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕСОВАНИХ ЛЬОДЯНИКІВ З ГЛІЦИНОМ ТА МАГНІЮ ЦИТРАТОМ»**, присвячений розробці технологічного процесу виготовлення пресованих льодяників під умовною назвою «Гліцимаг» (**розділ 4.1**) та розробці методик ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин пресованих льодяників «Гліцимаг» (**розділ 4.2**).

На підставі фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень розроблено технологію пресованих льодяників «Гліцимаг», визначено критичні параметри за стадіями його виробництва (підготовка сировини, одержання маси для таблетування, таблетування та знепилення, фасування льодяників, пакування в пачки, пакування пачок в коробки) (**розділ 4.1**). Розроблено проект технологічного регламенту на виробництво пресованих льодяників.

Відповідно до положень Настанови 42-3.5:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Валідація процесу» (п. 5.5 «Масштабування») було проведено

оцінку технологічного процесу, зазначивши можливі критичні операції та критичні параметри, які можуть мати вплив на якість лікарського препарату Гліцимаг (табл. 4.1).

Для ідентифікації субстанції гліцину в лікарському препараті запропоновано використання фармакопейної загальногрупової реакцією на амінокислоти аліфатичного ряду – з розчином нінгідрину в кислому середовищі. У результаті реакції утворювалося синьо-фіолетове забарвлення. Для проведення ідентифікації магнію цитрату використовували реакції ДФУ на магній та цитрати (розділ 4.2.1).

Для методики кількісного визначення гліцину (розділ 4.2.2) у пресованих льодяниках титриметричним методом були визначені валідаційні характеристики згідно з вимогами загальної статті ДФУ «Валідація аналітичних методик і випробувань».

Результати вивчених валідаційних характеристик свідчать про те, що алкаліметрична методика кількісного визначення гліцину може бути використана для аналізу АФІ у складі льодяників, оскільки лінійність спостерігається в межах концентрацій від 80 до 120 % (коефіцієнт кореляції $0,9999 \geq 0,9981$) (рис. 4.2, табл. 4.4). Методика є прецизійною тому, оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу (Δ , %) $0,32 \leq 1,60$ % (систематична похибка методики менше регламентованих допусків вмісту), і правильною, оскільки виконується критерій невизначеності систематичної похибки 0,06 % (табл. 4.3).

Дисертантом також доведено, що методика кількісного комплексометричного титрування для визначення магнію цитрату (табл. 4.6, 4.7 і на рис. 4.3), так само як і гліцину, відповідає вимогам вимог ДФУ до всіх валідаційних параметрів: лінійності, правильності і прецизійності. Результати вивчених валідаційних характеристик свідчать про те, що комплексометрична методика кількісного визначення магнію цитрату може бути використана для аналізу АФІ у складі льодяників, оскільки лінійність спостерігається в межах концентрацій від 80 до 120 % (коефіцієнт кореляції $0,9999 \geq 0,9981$). Методика є прецизійною, оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу (Δ , %) $0,26 \leq 1,60$ % і правильною, оскільки виконується критерій невизначеності систематичної похибки 0,05 %.

Таким чином, для запропонованих методик кількісного визначення гліцину та магнію цитрату вивчено валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, які підтверджують коректність і доводять придатність розроблених методик.

Дисертантом проведено вивчення профілю вивільнення діючих речовин з препарату (тест «Розчинення»). Встановлено (рис. 4.4 та 4.5), що відсоток вивільнення активних компонентів на рівні понад 80 % спостерігався вже на 10 хв проведення досліджень.

В розділі 5 «ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ПРЕСОВАНИХ ЛЬОДЯНИКІВ» наведені данні фармакологічного скринінгу з вибору концентрації гліцину та магнію цитрату в складі пресованих льодяників (розділ 5.1), результати визначення мікробіологічної чистоти (розділ 5.2) та результати

вивчення стабільності пресованих льодяників «Гліцимаг» у процесі зберігання (розділ 5.3).

За результатами скринінгового дослідження стресопротекторної дії комбінації гліцину з магнію цитратом та окремих компонентів за показниками функціонального стану ЦНС (поведінковими реакціями у тесті «відкрите поле») та тріадою Сельє встановили (табл. 5.3 і 5.4), що найвищий лікувально-профілактичний ефект у порівнянні досліджуваних комбінацій виявила комбінація гліцин 100 мг з магнію цитратом 250 мг за площею виразок у слизовій оболонці шлунку, кількістю крововиливів, коефіцієнтами маси тимусу та надниркових залоз.

Дисертантом доведено, що за мікробіологічною чистотою (табл. 5.5) розроблені пресовані льодяники протягом передбаченого терміну зберігання (2 роки) відповідають критеріям прийнятності нестерильних ЛЗ згідно з ДФУ 2.4.

На підставі результатів довгострокового вивчення стабільності льодяників «Гліцимаг» (табл. 5.7) встановлено, що протягом усього терміну спостереження усі показники були в межах критеріїв прийнятності і рекомендовано зберігання протягом 2 роки за температури не вище 25 °С у блістерній упаковці.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і практичних результатів.

Дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Достовірність експериментальних даних підтверджена валідаційними дослідженнями та статистичним аналізом результатів хімічного експерименту, що є сучасним елементом розробки і стандартизації лікарських засобів. Наукові висновки і практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та повністю відображають зміст роботи. Висновки теоретично обґрунтовані й експериментально підтверджені. Достовірність отриманих автором результатів не викликає сумніву. Матеріал дисертаційної роботи **ЯКОВЕНКО ОЛЕКСІЯ ВОЛОДИМИРОВИЧА** є новим з наукової точки зору і перспективним з позиції впровадження в практичну фармацію.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота виконана на достатньому рівні. Однак, слід зазначити деякі зауваження та поставити дискусійні питання:

1. Не зовсім зрозуміло, для чого при проведенні тесту «Розчинення» препарату Гліцимаг в формі льодяників (розділ 4.2.2) дослідження проводили протягом 60 хв, тоді як вже через 30 хв була встановлена ступінь вивільнення діючих речовин близька 100 %.

2. При стандартизації якості і вивченні стабільності препарату Гліцимаг (розділ 5.3) відповідно до Настанови 42-3.2:2004 «Лікарські засоби специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності» доцільно було б також дослідити профіль супровідних домішок, що можуть утворюватися під час виробництва та зберігання препарату.

3. У дисертаційній роботі не наведено апаратурну схему виробництва розроблених пресованих льодяників, виникає запитання, чому?

Зауваження, що виникли при аналізі дисертації, не стосуються суті роботи та наукових положень, що виносяться на захист, і мають рекомендаційний характер.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію **ЯКОВЕНКО ОЛЕКСІЯ ВОЛОДИМИРОВИЧА** на тему «**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЙ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ГЛІЦИНОМ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ**» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота актуальна, має істотне значення для сучасної фармації, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів аналізу, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленим меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю оприлюднені в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Представлена дисертаційна робота є закінченою науково-дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати, що в сукупності вирішують конкретну задачу в галузі створення нового оригінального лікарського засобу з гліцином у формі пресованих льодяників стресопротекторної дії.

На підставі зазначеного вище можна зробити висновок, що дисертаційна робота **ЯКОВЕНКА ОЛЕКСІЯ ВОЛОДИМИРОВИЧА** на тему «**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЙ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ГЛІЦИНОМ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ**» є завершеною науковою працею, в якій висвітлено актуальну проблему сучасної медицини й фармації. Зважаючи на обсяг експериментальних досліджень, глибину літературного пошуку, наукову новизну і практичну цінність дисертація Яковенка О. В. відповідає вимогам, передбаченим п. 10 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979) відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація.

Офіційний опонент:

кандидат фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник,
начальник відділу фармацевтичної розробки
Акціонерного товариства «БІОЛІК»



Назарова О.С.

Підпис Назарової О.С. засвідчую:

Начальник відділу кадрів



Янова Л.В.