

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**ГУРЕЄВОЇ СВІТЛАНИ МИКОЛАЇВНИ**

**на тему: «Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів»**, яка представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 35.600.02 при Львівському національному медичному університету імені Данила Галицького на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

**Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки.** Фармакологічна ефективність лікарських засобів в значній мірі залежить від виду лікарської форми, особливо це стосується таблеток та твердих желатинових капсул. При створенні таблетованих лікарських препаратів дослідники беруть до уваги фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), їх кількості в складі лікарської форми тощо. В останні роки науковцями запропоновано при створенні твердих лікарських форм враховувати розчинність та кишкову проникність АФІ, а також розчинення в дослідах *in vitro* та *in vivo* готової лікарської форми. В залежності від вказаних показників АФІ відносять до різних класів біофармацевтичної системи класифікації (БСК).

В Україні наукові дослідження зі створення твердих лікарських форм з урахуванням БСК АФІ практично не проводились. В цей же час, опрацювання методичних прийомів при створенні інноваційних та генеричних лікарських препаратів є важливим елементом фармацевтичної технології. Інший елемент сучасної фармацевтичної технології – використання широкого асортименту допоміжних речовин (ДР), новітніх технологій, дизайну наукового експерименту на основі математичного планування, нових лікарських речовин.

Вважаю, що напрямок наукових досліджень С.М. Гурєєвої з теоретичного та експериментального обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням БСК АФІ є актуальним та оправданим.

Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідних робіт кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України» «Фармакоекономічне обґрунтування створення, отримання, розробки субстанцій лікарських речовин і лікарських засобів на основі продуктів хімічного синтезу й біологічно активних речовин рослинного походження, їх стандартизація та фармакологічне вивчення» (номер державної реєстрації 0111U003756), «Маркетингові, фармакоекономічні та технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0115U001530); планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України, планами розробки і впровадження нових лікарських засобів у промислових умовах ПАТ «Фармак».

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

Методологія дисертаційного дослідження є обґрунтованою. Чітко сформульована сутність наукової проблеми, логічно визначена мета, задачі, об'єкт і предмет дослідження. Опрацьований потужний масив інформаційних джерел (327 посилання), дисертантом здійснено ряд тематичних оглядів літератури за темою дисертаційного дослідження.

Наукові положення, висновки і рекомендації, які сформульовані в дисертації, базуються на експериментальних даних і отримані на основі:

- маркетингових досліджень асортименту твердих лікарських форм та ДР, які використовуються у виробництві таблеток без оболонки, таблеток-ядер та таблеток з оболонкою, спеціальних видів таблеток;
- теоретичного та експериментального обґрунтування методичних підходів при створенні твердих лікарських форм з урахуванням класу БСК АФІ;
- розробки складу та технології таблеток з речовинами різних класів

БСК: бісопрололу фумарату, торсеміду, езомепразолу магнію тригідрату з використанням пелет, валацикловіру гідрохлорид, амізону та антралю, а також розробки складу і технології капсул з АФІ у вигляді рідини та фенобарбіталом для ЛЗ «Барбовал»;

- рентгеноструктурного аналізу дослідження поліморфізму для хімічних модифікацій АФІ на прикладі торсеміду, бісопрололу фумарату, валацикловіру гідрохлориду та його впливу на якість та біодоступність створених на їх основі ТЛФ;

- дослідження розчинності та проникності на прикладі субстанції амізону (енісамію йодид);

- біофармацевтичних досліджень *in vitro* для розроблених препаратів та біоеквівалентності *in vivo* на прикладі таблеток валацикловіру гідрохлориду та ін.

Отримані висновки дисертації конкретні і повністю відповідають меті і задачам дослідження. При його організації та інтерпретації отриманих результатів дисертантом використані:

- фізичні й фармако-технологічні методи дослідження АФІ, порошкових і модельних сумішей для таблетування та таблеток;

- математико-статистичні методи планування експерименту і обробки результатів дослідження;

- фізико-хімічні методи ідентифікації та кількісного визначення АФІ;

- рентгеноструктурний аналіз поліморфних модифікацій об'єктів дослідження;

- метод лазерної дифракції та мікроскопії для визначення розміру та форми часток;

- біофармацевтичні методи дослідження.

Дисертаційна робота викладена на 464 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, 8 розділів, загальних висновків, списку літературних джерел і 70 додатків (84 стор.). Робота ілюстрована 64 таблицями (30 стор.), 138 рисунками (53 стор.). Список джерел літератури містить 327 найменувань, з

яких 149 кирилицею та 178 латиною.

У **вступі** дисертаційної роботи наведено актуальність теми, сформульовано мету та основні задачі досліджень, відзначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі «Сучасний стан створення та дослідження таблетованих лікарських препаратів у відповідності з вимогами біоеквівалентності та біодоступності»** проведено аналіз літератури з основних принципів БСК, її ролі в розробці, вивченні біодоступності, біоеквівалентності ЛЗ та регуляції препаратів на світовому фармацевтичному ринку. Здійснений аналіз патентних та літературних джерел щодо використання принципів БСК у проведенні досліджень *in vitro* та *in vivo* для підтвердження біодоступності та біоеквівалентності оригінальних та генеричних ЛЗ. Висвітлено основні критерії проведення досліджень *in vitro* за процедурою біокейвер, вивчення біоеквівалентності *in vivo* та значення кореляції цих досліджень. Дисертантом опубліковано ряд оглядових тематичних статей із різних аспектів створення, дослідження та виробництва таблетованих лікарських препаратів.

У **другому розділі «Обґрунтування загальної концепції, об'єктів та методів дослідження»** наведено алгоритм теоретичного обґрунтування та експериментального дослідження з розробки ТЛФ в залежності від класу БСК.

Наведені властивості лікарських речовин, які були взяті в якості об'єктів дослідження, перелік та функціональні властивості ДР, методи та методики проведення фармако-технологічних та аналітичних досліджень. Наведені блок-схеми проведення експериментальних досліджень зі створення та вдосконалення технології твердих лікарських препаратів. Дисертантом на основі власних експериментальних даних опрацьована методологія наукових досліджень, яка може слугувати моделлю при проведенні подібних досліджень іншими експериментаторами. Зауважу, що дослідження із створення таблетованих лікарських препаратів з урахуванням БСК АФІ в нашій країні не проводились.

**Третій розділ «Дослідження асортименту лікарських форм та**

допоміжних речовин, які представлені в лікарських засобах, що зареєстровані на території України» висвітлює вивчення переліку наявних ЛЗ на ринку України. Всього проаналізовано 10710 найменувань лікарських засобів. Не секрет, що зарубіжні фармацевтичні компанії у виробництві лікарських форм використовують сучасні ДР та технологічні прийоми. Встановлено, що таблетки займають 49,51 % серед інших лікарських форм. Аналіз інформації, яка наведена в інструкції з медичного застосування щодо складу компонентів діючої речовини і ДР дає фахівцю з фармацевтичної технології певний алгоритм проведення досліджень, особливо стосовно препаратів-генериків. Крім цього, звертає увагу на асортимент нових ДР, а також спеціальних типів таблеток, створенням яких вітчизняні експериментатори займаються рідко.

У четвертому розділі «Технологічні основи розробки і виробництва твердих лікарських форм з діючими речовинами 1 класу БСК (торсемід, бісопрололу фумарат, фенобарбітал)» представлено результати експериментальних досліджень з розробки складу та технології таблеток торсеміду, бісопрололу фумарату та твердих капсул Барбовал.

В якості об'єктів дослідження відібрані АФІ, які відносяться до 1-го класу БСК: торсемід, бісопрололу фумарат і фенобарбітал. Добра розчинність та проникність вказаних АФІ визначають тактику технологічних досліджень, коли на перше місце виходять фізичні та технологічні властивості діючих речовин. Тактика проведення експериментальних досліджень визначалась формою і розміром частинок та дозою АФІ в лікарській формі.

Розробка складу і технології таблеток торсеміду дозою 10 мг здійснювалась методом прямого пресування. При цьому дисертант дослідив вплив наповнювачів, ковзних та змашувальних речовин, а також розпушувачів на фармако-технологічні властивості порошкових мас і готових таблеток торсеміду. В якості раціональних ДР при створенні таблеток торсеміду відібрані таблетоза 80, крохмаль прежелатинізований Starch 1500, суміш магнію стеарату з аеросилом 200. Для вказаних ДР встановлено оптимальне

співвідношення в складі таблеток торсеміду. Таблетки оптимального складу мали високу стійкість до роздавлювання і швидкий час розпадання.

Досліджено вплив питомого тиску пресування на основні властивості таблеток торсеміду.

При розробці складу та технології таблеток бісопрололу фумарату по 10 мг методом прямого пресування досліджено вплив наповнювачів, розпушувачів та ковзних та змащувальних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас і готових таблеток. Специфічні фізичні та технологічні властивості порошку бісопрололу фумарату вимагали використання раціональних ДР, в якості яких відібрано МКЦ 102, лактозу моногідрат 200, аеросил, кросповідон XL-10, магнію стеарату, кальцію гідрофосфат безводний та барвник спектракол FD & C жовтий № 6 LK (E 110).

Вивчено вплив питомого тиску пресування на фармако-технологічні властивості таблеток бісопрололу фумарату. При створенні оптимального складу та технології лікарського засобу Барбовал у формі твердих капсул з рідкими діючими речовинами з леткими властивостями та фенобарбіталом дисертантом вирішено питання сорбції летких компонентів шляхом використання сорбента Aeroperl 300 Pharm. Для зменшення втрат летких ефірів було використано рідку рицинову олію, яка забезпечувала необхідний кількісний вміст летких ефірів.

Проведені дослідження дозволили створити оптимальний склад твердих капсул Барбовал. В якості оптимальних ДР рекомендовано використовувати лактозу моногідрат 200, МКЦ 102, олію рицинову, кросповідон XL-10, Aeroperl 300 Pharma і кальцію стеарат.

**У п'ятому розділі «Технологічні та біофармацевтичні основи розробки твердих лікарських форм з діючими речовинами 3 класу БСК (амізон, валацикловіру гідрохлорид)» наведено результати експериментальних досліджень з розробки технології таблеток на основі АФІ 3 класу БСК.**

При створенні таблеток із добре розчинної діючої речовини амізону з

врахуванням його фізичних та технологічних властивостей використовували метод пресування з попередньою вологою грануляцією. Дисертантом вивчено 16 ДР 4-х різних функціональних груп, в результаті чого в якості оптимальних рекомендовано використовувати натрію кроскармелозу, суміш лактози 200 з МКЦ 101, ПВП 17 та кальцію стеарат.

За допомогою дробного факторного експерименту та рівнянь регресії вивчено вплив кількостей ДР та температури сушіння гранул амізону на фармако-технологічні властивості таблеток.

Досліджено вплив питомого тиску пресування на стійкість таблеток амізону до роздавлювання, їх стиранисть та розпадання. Встановлено, що оптимальний склад таблеток амізону забезпечується при використанні в якості розпушувача натрію кроскармелози і гідрофілізууючої зв'язуючої ДР ПВП 17.

Проведені дослідження із створення захисної полімерної плівки на поверхні таблеток-ядер амізону. В якості оптимальної рекомендовано використовувати плівкоутворюючу систему OPADRY II 85F Clear, фірми Colorcon. Підібрано технологічні параметри процесу нанесення плівкоутворюючого розчину, а також режими подачі повітря та суспензійного розчину в барабан установки для покриття.

При створенні таблеток валацикловіру гідрохлориду вивчено 5 груп ДР (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, змащувальні та ковзні речовини). Для наступного етапу експериментальних робіт було обрано такі ДР для створення таблеток-ядер валацикловіру гідрохлориду: з групи наповнювачів – МКЦ 101, з розпушувачів – кросповідон XL-10, із групи зв'язувальних речовин – ПВП 17, серед змащувальних речовин – магнію стеарат, а з групи ковзних речовин – аеросил.

Вивчено вплив концентрації розчину ПВП 17, кількості аеросилу і кількості кросповідону XL-10 та за допомогою рівнянь регресії другого порядку описаний зв'язок між кількісними факторами та фармако-технологічними властивостями таблеток валацикловіру гідрохлориду.

Проведені порівняльні біофармацевтичні дослідження щодо кінетики

вивільнення діючої речовини з референтного препарату (Вальтрекс). Використаний дисертантом прийом щодо оцінки препарата-генерика з референтним є вдалим прийомом у випадку відтворення складу та технології генеричного препарату. Також дисертантом вирішено питання створення таблеток, що мають форму облонга із підвищеною стійкістю до стираності.

Дисертантом проведені дослідження із створення захисної полімерної оболонки на таблетках-ядрах валацикловіру гідрохлориду. Із вивчених 10-ти плівкоутворюючих систем для покриття таблеток валацикловіру гідрохлориду відібрана плівкоутворююча система на основі Sepifilm 050 фірми Seppic, Франція з додаванням кандурину (4:1). Встановлені оптимальні умови нанесення захисної оболонки на таблетки валацикловіру гідрохлориду в барабані.

**У шостому розділі «Розробка та дослідження таблеток з полімерною оболонкою на основі діючих речовин 2 і 4 класу БСК (антраль, езомепразол)»** приведено результати експериментальних досліджень з розробки складу та технології ТЛФ на основі АФІ 2 класу БСК з низькою розчинністю та високою проникністю і 4 класу БСК з низькою розчинністю і низькою проникністю. В якості об'єктів дослідження вибрані – езомепразолу магнію тригідрат та антраль.

При створенні таблеток-ядер антралю використовували метод пресування з попередньою вологою грануляцією. Специфічною особливістю антралю є необхідність використання гідрофілізатора для покращання змочування гідрофобної поверхні. Досліджено чотири групи ДР і в якості кращих відібрані суміш магнію карбонату основного, МКЦ 101 з крохмалем картопляним (1:1:1), кросповідон XL-10, розчин повідону 30 і солубілізатор – полісорбат 80. Вивчено раціональне співвідношення ЛР в складі таблеток антралю. Для цього вивчено 9 кількісних факторів і встановлений оптимальний склад таблеток антралю. Взаємов'язок між вивченими кількісними факторами та фармако-технологічними властивостями таблеток антралю описаний рівняннями регресії першого порядку.



Вивчений вплив питомого тиску пресування в інтервалі від 33,5 МПа до 366,7 МПа на стійкість до роздавлювання, стиранисть і розпадання таблеток антралю. Встановлено, питомий тиск пресування 200 МПа забезпечував отримання таблеток антралю стійкістю до роздавлювання 143 Н, стиранистю менше 0,45 % та часом розпадання до 10 хв.

Проведені дослідження із вивчення процесу покриття таблеток антралю захисною полімерною оболонкою. Встановлено, що кращими плівкоутворюючими властивостями володіє плівкоутворююча система Opadry II 85G 25557 red. Опрацьовані режими нанесення оболонки на таблетки-ядра антралю.

Дослідження із створення таблеток езомепразолу магнію тригідрату проведені з використанням кишковорозчинних пелет. Дисертантом опрацьовані умови отримання таблеток таким чином, щоб забезпечити стійкість амортизаційної подушки гранул. Для цього був проведений вибір ДР різних груп (наповнювачі-пластифікатори, зв'язуючі речовини, розпушувачі, змащувальні та ковзні речовини). Опрацьований оптимальний склад та технологія таблеток езомепразолу магнію стеарату. Для покриття вказаних таблеток використовували плівкоутворюючу систему OPADRY II Pink 85F 34323 та OPADRY II Pink 85F 34324 фірми Colorcon, Великобританія.

**Сьомий розділ** дисертації присвячений спеціальним дослідженням якості твердих лікарських форм, зокрема дослідженню розчинності та проникності на прикладі амізону. Дисертантом також вивчено явища поліморфізму АФІ торсеміду, біспрололу фумарату та валацикловіру в твердих лікарських формах. Приведені результати порівняльної кінетики вивільнення діючих речовин з лікарських форм та результати вивчення біоеквівалентності на прикладі таблеток валацикловіру.

У **восьмому розділі** наведено наукове обґрунтування методів контролю якості та дослідження стабільності створених лікарських засобів в процесі зберігання. При проведенні аналітичних досліджень використані сучасні прилади та обладнання.

**Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дослідження Гуреєвої С.М. характеризуються науковою новизною низки обґрунтованих положень. Насамперед вирішено важливе теоретичне та практичне завдання – встановлення науково-методологічних підходів створення та впровадження у виробництво ТЛФ з АФІ різних класів, розроблених на засадах та принципах БСК. Опрацьовано алгоритм процесу створення, дослідження та виведення на ринок ТЛФ шляхом вивчення фармако-технологічних властивостей АФІ: розчинність, проникність, поліморфізм тощо; фармацевтичної розробки ТЛФ; їх біофармацевтичного дослідження: порівняльної кінетики вивільнення *in vitro* та біоеквівалентності *in vivo* в процесі розробки та реєстрації ЛЗ.

Кожен із семи створених лікарських препаратів містить елементи наукової новизни як з позиції вибору методу виробництва лікарської форми, вибору раціональних ДР, так і з позиції оптимального вирішення щодо складу та технології. Дизайн запропонованих досліджень може бути основою для розробки концепції створення нових лікарських препаратів, коли за основу будуть прийматися значення розчинення, проникності та розчинності.

Підтверджую наукову цінність задекларованих в дисертації положень щодо взаємозв'язку між поліморфними модифікаціями в ТЛФ з біоеквівалентністю ГЛЗ.

В дисертаційній роботі широко використані сучасні методи планування експерименту та статистичної обробки експериментальних даних. Гуреєва С.М. є співавтором монографії «Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації», яка широко використовується експериментаторами при проведенні наукових досліджень. При проведенні досліджень дисертант використовує різні плани дисперсійного та регресійного аналізу. Новизна досліджень захищена 3 патентами на винахід та 4 деклараційними патентами.

**Теоретичне значення результатів дослідження.**

**Значення одержаних результатів для науки й практики та**

**рекомендації щодо їх можливого використання.** Результати дослідження стали підґрунтям з розробки складу і технології 7-и ТЛФ, на які опрацьовані нормативні документи на виробництво та контроль якості, підібрано первинне пакування, вивчено стабільність, встановлено терміни придатності та умови зберігання. Розроблені препарати впроваджено в промислове виробництво ПАТ «Фармак» та внесено до Державного реєстру ЛЗ України: Торсид табл., 10 мг; Бісопрол табл., 10 мг; Амізон 0,25, табл. в/о; Антраль 0,2 г, табл. в/о; Валавір 500 мг, табл. в/о; Езонекса 40 мг, табл. в/о; Барбовал, тверді капсули.

Фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри фармацевтичної хімії та технології лікарських засобів Одеського національного медичного університету, кафедри фармації Буковинського державного медичного університету, кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», кафедри технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях і авторефераті.** За матеріалами дисертації опубліковано 45 наукових праць, зокрема 1 монографія у співавторстві, 28 статей у фахових журналах, 5 статей у іноземних журналах, 4 статті в інших виданнях, 7 патентів України, з яких 3 патенти на винахід і 4 патенти на корисну модель, 13 тез доповідей.

Основний зміст дисертації повністю опублікований у наукових фахових періодичних виданнях. Відповідні публікації висвітлюють основні наукові положення дисертації, зокрема ті, які дисертантка виносить на захист.

**Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації.**

Основні наукові положення, отримані результати і рекомендації виконаного дисертаційного дослідження досить повно висвітлено в авторефераті. Автореферат відповідає вимогам, що ставляться МОН України, до авторефератів дисертації на здобуття наукового ступеня доктора наук.

Зміст автореферату та основні положення дисертації є ідентичними.

Отже, дисертаційна робота Гуреєвою С.М. за змістом, логікою побудови основних композиційних частин, а також за оформленням відповідає вимогам ДАК України, викладеним в «Основних вимогах до дисертацій і авторефератів дисертацій».

**Відповідність дисертації спеціальності і галузі науки, за якими вона представлена до захисту.** Дисертаційна робота відповідає паспорту наукової спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.**

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли деякі запитання та зауваження:

1. Не зовсім зрозумілим є доцільність проведення маркетингових досліджень асортименту твердих лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток. Як враховували результати маркетингового аналізу при виконанні дисертаційної роботи?
2. Які висновки або практичні рекомендації зроблено автором після проведення комплексу експериментальних досліджень з обґрунтування складів лікарських засобів, наведених у роботі, відносно пріоритетного застосування відповідних допоміжних речовин для АФІ різних класів БСК?
3. Технологічні схеми процесу виробництва таблеток методом прямого пресування, пресування з вологою грануляцією, таблеток вкритих оболонкою, капсул (пункт 2.1.2. додатки А1, А2, А3) є типовими, загально відомими, тому можливо було не наводити їх у роботі.

4. У розділі 2 наведений дуже детальний опис діючих речовин, який доцільно було скоротити.
5. Вважаю, що назву розділу 7 краще було б викласти у редакції «Біофармацевтичні дослідження АФІ розроблених лікарських засобів» замість «Спеціальні дослідження якості лікарських форм, які забезпечують створення біодоступних лікарських засобів».
6. Стор. 102. Не вірно вказана розмірність зерен різних видів крохмалю – в мм.
7. У роботі зустрічаються помилки, невдалі вирази (стор. 51, 63, 132, 302 та ін.).

Зазначені дискусійні моменти суттєво не впливають на цінність дослідження. Дисертаційна робота виконана на високому теоретико-методичному рівні, характеризується єдністю змісту, стилем викладення наукових положень і висновків, що забезпечує доступність сприйняття та осмислення матеріалів дослідження.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**  
Дисертаційна робота «Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів» є завершеною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретне науково-прикладне завдання – створення семи твердих лікарських форм на основі сучасних досягнень фармацевтичної технології з урахуванням БСК активних фармацевтичних інгредієнтів.

Актуальність обраної теми дисертації, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, новизна та повнота викладу в опублікованих працях повністю відповідають вимогам до докторських дисертацій.

Оформлення дисертації і автореферату в цілому, з урахуванням зазначених вище зауважень, відповідає діючим нормативним документам.

Рецензована праця за актуальністю тематики, обсягом виконаних досліджень, достовірністю, новизною, значенням отриманих результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, результатами впровадження в практику, повнотою викладу результатів роботи у наукових фахових виданнях, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» з доповненнями, затвердженого постановою КМ України № 567 від 24.07.2013 р., а її автор – Гуреєва Світлана Миколаївна заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

**Офіційний опонент,**

Завідувач кафедри заводської технології ліків  
Національного фармацевтичного університету,  
доктор фармацевтичних наук, професор



Рубан О.А.

Підпис офіційного опонента завідувача кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, професора Рубан Олени Анатоліївни засвідчую.

Заступник ректора з питань кадрової роботи



Подстрелова З.Ф.