

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.322:615.012

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.85>

И. А. Савков, О. М. Хишова

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ МАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

В работе представлена фармацевтическая разработка состава и технологии получения лекарственных средств на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной. При разработке состава и технологии таблеток и твердых капсул на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной предложено получать таблеточную и порошковую массу с применением влажного гранулирования и прямым прессованием. Для разработки состава таблеток и твердых капсул с применением влажного гранулирования использовали метод математического планирования эксперимента: латинский квадрат 3×3 . Изучили влияние следующих факторов на качество получаемых таблеток и содержимого твердых капсул: разрыхляющие вещества, наполнители, концентрация раствора связывающего вещества. В качестве параметров оптимизации использовали время распадаемости таблеток и прочность таблеток на сжатие, а также оценивали сыпучесть порошковой массы для твердых капсул. Установили значимое влияние на распадаемость таблеток факторов А и В (природа наполнителя и разрыхляющего вещества). С помощью множественного рангового критерия Дункана предложены ряды предпочтения внутри этих факторов. На прочность на сжатие таблеток не оказывал влияния ни один из изученных факторов. На основании проведенных исследований предложен состав таблеток и содержимого твердых капсул с применением влажного гранулирования.

Проведена разработка состава и технологии получения таблеток и содержимого твердых капсул прямым прессованием и без увлажнения и гранулирования соответственно. В качестве вспомогательных веществ для осуществления прямого прессования предложено применять микрокристаллическую целлюлозу, лактозу моногидрат и кремния оксид, которые улучшают технологические характеристики таблеточной и порошковой массы и позволяют получать таблетки и содержимое твердых капсул прямым прессованием и без увлажнения и гранулирования. Это, в свою очередь, способствует повышению микробиологической чистоты таблеток и содержимого твердых капсул и повышает производительность труда при их производстве.

Для повышения стабильности таблеток на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной предложено водорастворимое пленочное покрытие.

Ключевые слова: малина, сухой экстракт, таблетки, твердые капсулы, влажное гранулирование, прямое прессование, водорастворимая пленочная оболочка.

ВВЕДЕНИЕ

Важными этапами при выполнении фармацевтической разработки являются разработка состава, выбор лекарственной формы и технологии ее получения. При разработке состава необходимо учитывать физико-химические, биологические

свойства активной фармацевтической субстанции и ее совместимость со вспомогательными веществами, а также вид лекарственной формы, в которой она будет использоваться [1].

Применение сухих экстрактов в качестве фармацевтических субстанций в составе таблеток, покрытых оболочкой,

и капсул предохраняет их от воздействия факторов окружающей среды, таких как влажность и свет, и тем самым способствует повышению их стабильности.

На сегодняшний день таблетки получают путем непосредственного прессования определенного объема отдельных частиц (смешивание активной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами и их непосредственное прессование) или агрегатов частиц (после смешивания активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ проводится их гранулирование, а затем прессование).

Прямое прессование имеет ряд существенных преимуществ перед прессованием с применением гранулирования. Это повышение производительности труда при производстве таблеток, сокращение площадей для осуществления технологического процесса и ряда технологических операций при получении таблеточной массы. Важным преимуществом прямого прессования является повышение микробиологической стабильности получаемых таблеток по сравнению с применением влажного гранулирования, поскольку в этом случае устраняется влияние таких факторов, как влажность и температура. Основным недостатком прямого прессования является использование высокого давления прессования, что, в свою очередь, может повлиять на биологическую доступность активной фармацевтической субстанции. Поэтому при разработке состава и технологии получения таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной нами рассматривалась возможность получения таблеточной массы с применением влажного гранулирования и прямым прессованием.

Целью данных исследований являлась фармацевтическая разработка состава и технологии получения таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой, и твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве активной фармацевтической субстанции использовали сухой экстракт листьев малины обыкновенной, полученный на кафедре промышленной технологии лекарственных средств с курсом

ФПК и ПК способом реперколяции с законченным циклом при соотношении сырья и извлечения 1:1 [2]. Сухой экстракт листьев малины обыкновенной стандартизован по показателям: описание, подлинность, количественное определение действующих веществ (дубильных веществ), потеря в массе при высушивании, микробиологическая чистота, упаковка, маркировка, срок годности. По всем определяемым показателям сухой экстракт листьев малины обыкновенной соответствовал требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ) [3].

Таблетки сухого экстракта листьев малины обыкновенной получали с применением влажного гранулирования и прямым прессованием.

Для разработки состава таблеток и содержимого твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной с применением влажного гранулирования использовали метод математического планирования эксперимента: латинский квадрат 3×3. Было изучено влияние следующих факторов на качество таблеток и содержимого твердых капсул:

А – разрыхляющие вещества:

- a₁ – крахмал картофельный,
- a₂ – приможел,
- a₃ – желатин фармацевтический;

В – наполнители:

- b₁ – микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ),
- b₂ – лактоза моногидрат,
- b₃ – кремния оксид;

С – концентрация раствора связывающего вещества:

- c₁ – раствор крахмала 4%,
- c₂ – раствор крахмала 5%,
- c₃ – раствор крахмала 6%.

Для получения таблеточной и порошковой массы смешивали сухой экстракт листьев малины обыкновенной с наполнителями и разрыхляющими веществами. При увлажнении смеси сухого экстракта листьев малины обыкновенной с наполнителем и разрыхляющим веществом добавляли достаточное количество раствора связывающего вещества. Затем увлажненную массу протирали через сито с размером отверстий 3 мм, далее массу высушивали в сушильном шкафу при температуре 40–50 °С, протирали через сито с размером отверстий

2 мм. Полученные гранулы опудривали магния стеаратом и прессовали при давлении 120 МПа на ручном гидравлическом прессе, диаметр матрицы – 10 мм, или проводили инкапсуляцию в твердые желатиновые капсулы. Масса одной таблетки без оболочки составила 355 мг, масса содержимого твердой желатиновой капсулы – 355 мг.

В качестве параметров оптимизации использовали время распадаемости табле-

ток и прочность таблеток на сжатие, а также оценивали сыпучесть порошковой массы для твердых капсул. Для оценки влияния изучаемых факторов на качество таблеток использовали дисперсионный анализ.

Для разработки состава и технологии получения таблеток прямым прессованием и содержимого твердых капсул без увлажнения и гранулирования были исследованы составы, представленные в таблице 1.

Таблица 1. – Составы лекарственного средства для получения таблеток и содержимого твердых капсул на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной прямым прессованием и без увлажнения и гранулирования

Наименование компонентов	Состав 1	Состав 2	Состав 3
Сухой экстракт листьев малины обыкновенной, мг	200	200	200
Лактоза моногидрат, мг	–	100	–
Микрокристаллическая целлюлоза, мг	100	–	–
Кремния оксид, мг	–	–	100
Крахмал картофельный, мг	50	50	50
Магния стеарат, мг	5	5	5

Для получения таблеточной и порошковой массы сухой экстракт листьев малины обыкновенной смешивали со вспомогательными веществами, входящими в состав предложенных прописей (таблица 1), в течение не менее 15 мин. Полученную порошковую и таблеточную массу опудривали магния стеаратом. Из таблеточной массы прямым прессованием получали ядра таблеток массой 355 мг (давление прессования 120 Мпа).

Для повышения стабильности и увеличения срока годности таблеток предложено водорастворимое пленочное покрытие. Полученные ядра таблеток обеспыливали и покрывали пленкообразующим раствором, содержащим метилцеллюлозу водорастворимую и твин-80 способом погружения в раствор пленкообразующего вещества.

Порошковую массу инкапсулировали в твердые желатиновые капсулы, масса содержимого твердых капсул составила 355 мг. Для выбора состава таблеток и содержимого твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной прямым прессованием проводили испытания: «Прочность на сжатие», «Распадаемость» таблеток и оценивали сыпучесть полученной порошковой массы для твердых капсул.

Стандартизацию полученных таблеток,

покрытых водорастворимой пленочной оболочкой, и порошка в твердых капсулах сухого экстракта листьев малины обыкновенной проводили по показателям качества: описание, количественное определение действующих веществ (дубильных веществ), распадаемость, средняя масса, однородность массы. Содержание дубильных веществ в таблетках и твердых капсулах на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной определяли перманганатометрическим титрованием [2].

При выборе упаковки таблеток, покрытых оболочкой, и порошка в твердых капсулах учитывали свойство гигроскопичности сухих экстрактов. Контейнеры для хранения лекарственных форм на основе сухих экстрактов должны быть плотно закупоренными, предохранять активную фармацевтическую субстанцию (сухие экстракты) от воздействия влаги и быть светонепроницаемыми.

Срок годности разработанных таблеток, покрытых оболочкой, и порошка в твердых капсулах сухого экстракта листьев малины обыкновенной определяли при их хранении в естественных условиях, применимых ко II климатической зоне: температура хранения 25 ± 2 °С, относительная влажность воздуха $60 \pm 5\%$. Долгосрочные испытания стабильности лекарственного средства проводили

каждые 3 месяца в течение первого года хранения и каждые 6 месяцев – в течение второго года [4]. При проведении испытания стабильности применяли установленные рекомендации и требования, исследовались характеристики таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, покрытых пленочной водорастворимой оболочкой, и твердых капсул, которые подвержены изменениям в процессе хранения и могут повлиять на их качество, безопасность и/или эффективность: «описание», «подлинность», «количественное определение», «распадаемость» таблеток и твердых капсул.

сание», «подлинность», «количественное определение», «распадаемость» таблеток и твердых капсул.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты дисперсионного анализа при разработке состава таблеток и содержимого твердых капсул на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной с применением влажного гранулирования представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. – Результаты дисперсионного анализа (для распадаемости) таблеток на основе сухого экстракта листьев малины

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат	F _{эксп}	F _{табл}
Фактор А	3959372,22	2	1979686,11	65,80	19,2
Фактор В	1251656,22	2	625828,11	20,80	19,2
Фактор С	72226,89	2	36113,44	1,20	19,2
Остаток	60171,56	2	30085,78		
Общая сумма	5343426,89	8			

Таблица 3. – Результаты дисперсионного анализа (для прочности на сжатие) таблеток на основе сухого экстракта листьев малины

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат	F _{эксп}	F _{табл}
Фактор А	625828,11	2	517,31	0,90	19,2
Фактор В	36113,44	2	1540,62	2,68	19,2
Фактор С	30085,78	2	144,43	0,25	19,2
Остаток	1,20	2	574,85		
Общая сумма	692028,53	8			

Из таблицы 2 видно, что на распадаемость таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной оказывали влияние факторы А и В ($F_{\text{эксп}} > F_{\text{табл}}$), а влияние фактора С следует признать незначительным ($F_{\text{эксп}} < F_{\text{табл}}$).

После установления значимости линейного эффекта фактора А сравнивали влияние его уровней с помощью множественного рангового критерия Дункана. Было установлено, что по влиянию на распадаемость разрыхляющие вещества можно расположить в следующий ряд: $a_3 < a_2 < a_1$.

Внутри фактора А различие значимо между приможелом и желатином фармацевтическим, желатином фармацевтическим и крахмалом картофельным. Между крахмалом картофельным и приможелом различие незначимо.

После установления значимости ли-

нейного эффекта фактора В сравнивали влияние его уровней с помощью множественного рангового критерия Дункана. Было установлено, что по влиянию на распадаемость наполнители можно расположить в следующий ряд: $b_3 < b_1 < b_2$.

Внутри фактора В различие значимо между лактозой моногидратом и кремния оксидом, микрокристаллической целлюлозой и кремния оксидом. Между микрокристаллической целлюлозой и лактозы моногидратом различие незначимо.

Фактор С – концентрация раствора связывающего вещества (растворы крахмала картофельного 4, 5 и 6%) – не оказывал влияния на распадаемость и прочность таблеток на сжатие (таблицы 2, 3). Составы таблеток с применением раствора связывающего вещества крахмала картофельного в концентрации 4, 5 и 6% по испытаниям «Распадаемость» и «Проч-

ность таблеток на сжатие» соответствовали требованиям ГФ РБ. Следовательно, для увлажнения таблеточной и порошковой массы при получении таблеток и содержимого твердых капсул можно использовать растворы крахмала всех изученных концентраций, то есть от 4 до 6%.

Гранулированная порошковая масса, полученная с применением раствора крахмала в концентрации 4, 5 и 6%, обладала хорошей сыпучестью, что позволяет провести ее инкапсулирование.

На основании полученных данных можно предложить следующий состав таблеток и содержимого твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной с применением гранулирования:

сухого экстракта листьев малины обыкновенной 200 мг,

лактозы моногидрата 100 мг,

крахмала картофельного 50 мг,

магния стеарата 5 мг.

Разработана технология получения лекарственного средства в твердой лекарственной форме: таблетки, покрытые водорастворимой пленочной оболочкой, и твердые капсулы, содержащие сухой экстракт листьев малины обыкновенной и вспомогательные вещества, полученные

прямым прессованием (таблетки) и без увлажнения и гранулирования содержимого (капсулы).

В качестве вспомогательных веществ в состав таблеточной и порошковой массы входят лактоза моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал картофельный, кремния оксид, магния стеарат, а также твин-80 и метилцеллюлоза водорастворимая для получения водорастворимого пленочного покрытия таблеток.

Данные составы доступны и просты в изготовлении. Использование лактозы моногидрата, микрокристаллической целлюлозы, крахмала картофельного, кремния оксида обеспечивает такие необходимые технологические характеристики состава при получении таблеток и порошков, как сыпучесть и прессуемость. При этом микрокристаллическая целлюлоза, лактоза моногидрат, кремний оксид позволяют получить таблетки методом прямого прессования, что обеспечивает их микробиологическую чистоту и повышает производительность труда при их получении. Результаты испытаний прочности на сжатие, распадаемости таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Результаты испытаний таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, полученных прямым прессованием

№ состава	Испытания	
	Прочность на сжатие, Н	Распадаемость, мин
Состав 1	91,42 ± 14,98	10,00 ± 0,85
Состав 2	35,33 ± 2,66	8,68 ± 0,38
Состав 3	56,39 ± 8,58	9,62 ± 0,45

По изученным показателям (прочность на сжатие и распадаемость) разработанные составы таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, получаемых прямым прессованием, соответствовали требованиям ГФ РБ (таблица 4). Порошковая масса содержимого твердых капсул, полученная по предложенным составам без увлажнения и гранулирования, обладала хорошей сыпучестью, что позволяет провести ее инкапсулирование в твердые желатиновые капсулы.

Для дальнейших исследований нами выбран состав 1, в котором в качестве наполнителя используется микрокристаллическая целлюлоза (таблица 1). Микрокристаллическая целлюлоза широко при-

меняется в качестве сухого связывающего вещества для осуществления прямого прессования таблеточной массы, так как в ее присутствии обеспечивается необходимая прочность и распадаемость таблеток (таблица 4).

Для сохранения стабильности лекарственного средства помещают в твердую желатиновую оболочку или покрывают прозрачной метилцеллюлозной оболочкой. Средняя масса таблетки, покрытой водорастворимой пленочной оболочкой, составила 365 мг.

Показатели качества разработанного лекарственного средства в форме таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой, и твердых капсул пред-

ставлены в таблицах 5 и 6 соответственно.

По исследованным показателям качества (описание, содержание дубильных веществ, средняя масса таблетки, однородность массы единичных таблеток, однородность массы содержимого твердых капсул, распадаемость таблеток и кап-

сул, упаковка, срок годности) таблетки, покрытые водорастворимой пленочной оболочкой, и твердые капсулы на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной соответствовали требованиям ГФ РБ и разработанным спецификациям на готовое лекарственное средство [3].

Таблица 5. – Показатели качества таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой, сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Показатели	Нормы (допустимые пределы)
Описание	По внешнему виду таблетки сухого экстракта листьев малины обыкновенной темно-коричневого цвета, без запаха, покрыты водорастворимой пленочной оболочкой на основе метилцеллюлозы.
Содержание дубильных веществ в пересчете на танин, мг	41,10 ± 0,40
Распадаемость, мин	15,35 ± 1,48
Средняя масса таблетки, мг	365 ± 5%
Однородность массы	Отклонение в массе отдельных таблеток от средней массы должно быть не более ± 5% для 18 из 20 таблеток и не более ± 10% для 2 из 20 таблеток.
Упаковка	По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) по 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 и фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-94 или ТУ 1811-002-45094918-97.
Срок годности	2 года

Таблица 6. – Показатели качества твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Показатели	Нормы (допустимые пределы)
Описание	По внешнему виду содержимое твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной светло-коричневого цвета, однородное.
Содержание дубильных веществ в пересчете на танин, мг	40,07 ± 1,48
Средняя масса содержимого, мг	355 ± 7,5%
Однородность массы содержимого капсул	Отклонение массы содержимого каждой капсулы от средней массы содержимого капсул не должно превышать ± 7,5% для 18 из 20 капсул и не более ± 15% для 2 из 20 капсул.
Распадаемость, мин	12,32 ± 0,48
Упаковка	По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) по 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 и фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-94 или ТУ 1811-002-45094918-97.
Срок годности	2 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны составы и технология получения лекарственного средства на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной в виде таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой,

и твердых капсул. Ядра таблеток предложено получать способом прямого прессования, содержимое твердых капсул получали без увлажнения и гранулирования. Это достигается путем использования специальных вспомогательных веществ: лактозы моногидрата, микрокристалли-

ческой целлюлозы, кремния оксида, которые обеспечивают соответствующие технологические характеристики таблеточной и порошковой массы – сыпучесть и прессуемость.

Разработанные лекарственные средства на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной в виде таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой, и твердых капсул имеют возможность точного подбора дозы, характеризуются простотой производственного процесса, а также портативностью и удобством применения, являются стабильными в процессе хранения и применения, надежно стандартизованы.

SUMMARY

I. A. Savkov, O. M. Khishova
PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT
OF THE COMPOSITION AND
TECHNOLOGY FOR PRODUCING
MEDICINES BASED ON RED
RASPBERRY LEAVES DRY EXTRACT

The paper presents pharmaceutical development of the composition and technology for producing medicines based on a red raspberry leaves dry extract. When developing the composition and technology of tablets and hard capsules based on a red raspberry leaves dry extract it was proposed to produce tableted and powder mass using wet granulation and direct compression. To develop the composition of tablets and hard capsules using wet granulation the method of mathematical planning of the experiment was used: Latin square 3x3. The influence of the following factors on the quality of the obtained tablets and the contents of hard capsules was studied: disintegrating agents, excipients, concentration of binder solution. Disintegration time and compressive strength of tablets were used as optimization parameters and flowability of the powder mass for hard capsules was also evaluated. Significant effect on tablets disintegration of factors A and B (the nature of the excipient and the disintegrant) was stated. Duncan's multiple rank test was used to propose preference series within these factors. Compressive strength of tablets was not influenced by any factors studied. Based on the studies carried out the composition of the tablets and the contents of hard capsules with the use of wet granulation was proposed.

The development of the composition and technology for obtaining tablets and the contents of hard capsules by direct compression and without wetting and granulation, respectively was made. It is proposed to use microcrystalline cellulose, lactose monohydrate and silicon oxide as additives to make direct compression which will improve technological characteristics of the tablet and powder mass and make it possible to produce tablets and the contents of hard capsules by direct compression and without wetting and granulation. This, in turn, will contribute to an increase in the microbiological purity of the tablets and the contents of hard capsules and increase labor productivity during their production.

To increase the stability of tablets based on dry extract of red raspberry leaves water-soluble film coating is proposed.

Keywords: raspberry, dry extract, tablets, hard capsules, wet granulation, direct compression, water-soluble film shell.

ЛИТЕРАТУРА

1. Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство: ТКП 022-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 58 с.
2. Савков, И. А. Технология получения сухого экстракта листьев малины обыкновенной / И. А. Савков, О. М. Хишова // Вестн. фармации. – 2020. – № 4. – С. 59–64.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.
4. Производство лекарственных средств. Испытания стабильности: ТКП 431-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 72 с.

REFERENCES

1. Manufacturing of medicines. The procedure for the development and launch of medicinal products for production: ТКР 022-2012. Vved2013 Mart 1. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 58 s. (In Russ.)

2. Savkov IA, Khishova OM. Technology of obtaining dry extract of common raspberry leaves. Vestn farmatsii. 2020;(4):59–64. (In Russ.)

3. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

4. Manufacturing of medicines. Stability tests: ТКР 431-2012 (02041). Vved 2013 Mart

1. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-vazdravookhraneniia RespBelarus'; 2012. 72 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

*210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии
лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 64 81 36,
Савков И. А.*

Поступила 20.12.2021 г.