

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.2:615.07

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.4.68>

Е. Н. Тарасова, М. А. Колков, А. А. Мешко

ПОДХОДЫ К УСТАНОВЛЕНИЮ СРОКОВ ГОДНОСТИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Статья посвящена изучению подходов к установлению сроков годности нестерильных лекарственных средств аптечного изготовления. Определено, что в некоторых странах для обозначения срока годности экстемпоральных лекарственных средств используют отдельное понятие «beyond-use-date» (англ.). Данное понятие подразумевает дату (или время и дату), после которой изготовленный в аптеке стерильный или нестерильный лекарственный препарат нельзя использовать, хранить или транспортировать. В руководствах и нормативных правовых актах некоторых зарубежных стран (Австралия, США, Канада) прописаны максимальные сроки годности лекарственных форм аптечного изготовления. Однако эти сроки не учитывают химическую стабильность лекарственных средств. Они в основном характеризуют возможность размножения микроорганизмов и протекания гидролиза. Фармацевтические работники указанных стран определяют срок годности для каждого экстемпорального лекарственного средства и указывают его на этикетке. Для этого они учитывают дополнительные факторы, которые могут влиять на стабильность лекарственного средства в процессе хранения и привести к физическим и химическим изменениям. При этом специалисты могут ссылаться на опубликованную информацию, самостоятельно проводить исследования или передавать определение срока годности лекарственного средства на аутсорсинг.

Ключевые слова: аптечное изготовление, экстемпоральное лекарственное средство, срок годности.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с Надлежащей аптечной практикой Республики Беларусь [1] лекарственные препараты (ЛП), изготовленные в аптеках, оформляются этикетками. На этикетке обязательным обозначением является срок годности изготовленного ЛП. Данным нормативным правовым актом утверждены только сроки хранения изготовленных по рецептам врачей лекарственных средств (ЛС) в аптеке: в течение 5 рабочих дней, после чего они изымаются из реализации и уничтожаются. В нормативных правовых актах в настоящее время не прописаны параметры, по которым должны устанавливаться сроки годности экстемпоральных ЛС.

В утратившем силу постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 35 от 14.08.2000

«О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» были указаны сроки годности для экстемпоральных ЛС при их хранении в аптеке: конкретных составов стерильных растворов – от 7 до 180 суток; глазных капель, растворов для орошения – от 2 до 30 суток; ЛС для новорожденных детей – от 5 до 30 суток; мазей, в том числе мазей глазных – 30 суток; порошков – 30 суток; микстур и растворов для внутреннего применения – от 5 до 10 суток; капель для носа и растворов для наружного применения – от 10 до 30 суток. Сроки годности для ЛС, составы которых не указаны в постановлении: водных растворов, содержащих бензилпенициллин и глюкозу, – 1 сутки; глазных капель – 2 суток; инъекционных растворов и инфузий – 2 суток; настоев, отваров, слизей – 2 суток; эмульсий, суспензий – 3 суток; остальных лекарственных средств – 10 суток.

В соответствии с письмом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15 марта 2016 г. № 01-09-32/2423 «Об отдельных вопросах аптечного изготовления и контроля качества лекарственных средств» в целях обновления раздела Государственной фармакопеи Республики Беларусь «Экстемпоральные лекарственные средства» актуальным является анализ номенклатуры ЛС, изготавливаемых в аптеках, для внесения в данный сборник наиболее часто встречающихся прописей с указанием их сроков годности [2].

Термин «срок годности», который используется для ЛП промышленного производства, не подходит для экстемпоральных ЛС. Это связано с тем, что ЛС аптечного изготовления не подлежат исследованию стабильности, которое является обязательным для готовых лекарственных форм. Экстемпоральные ЛС предназначены для немедленного использования или кратковременного хранения, поэтому их срок годности определяется в соответствии с критериями, отличными от критериев для ЛП промышленного производства [3]. В некоторых странах (США, Канада) для обозначения срока годности ЛС аптечного изготовления используют отдельное понятие «beyond-use-date» (BUD), которое можно перевести как «дата истечения срока использования». То есть это дата, после которой экстемпоральное ЛС не должно применяться. Устанавливается от даты изготовления ЛС [4].

Цель исследования – изучить подходы к установлению срока годности экстемпоральных нестерильных лекарственных средств, применяемые за рубежом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись нормативные правовые акты и руководства, используемые за рубежом (Австралия, США, Канада) для установления срока годности лекарственных средств аптечного изготовления, а также научные публикации по данному вопросу [3, 5, 6]. В работе использовали методы сравнения, описания, анализа и синтеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с рекомендациями *Австралийского* фармацевтического фор-

муляра и Справочника (The Australian Pharmaceutical Formulary and Handbook (APF)), маркировка экстемпоральных ЛС должна включать срок годности [6].

В соответствии со Стандартами профессиональной практики (Professional Practice Standards, PPS), при изготовлении ЛС фармацевтические работники должны:

– внедрять стандартные операционные процедуры, которые также включают применение сроков годности к экстемпоральным ЛС;

– гарантировать, что все ингредиенты ЛС стабильны, совместимы в пределах срока годности (в течение ожидаемой продолжительности использования) [6, 7].

Фармацевтические работники в аптеках Австралии для определения сроков годности учитывают следующие параметры:

– физические и химические свойства ЛС и возможные механизмы их изменения;

– лекарственная форма и ее компоненты;

– возможность для размножения микроорганизмов в ЛС;

– контейнер, в котором реализуется и хранится ЛС;

– условия хранения;

– предполагаемая продолжительность терапии.

Для экстемпоральных ЛС при невозможности проведения исследований их стабильности обычно назначаются наименьшие сроки годности на основе теоретического анализа с учетом перечисленных факторов [6].

В соответствии с APF срок годности чаще всего не превышает 28 дней, а для некоторых лекарственных форм может быть до 6 месяцев (таблица 1) [6].

При проведении соответствующих испытаний конкретных составов ЛС сроки годности могут отличаться от представленных в таблице и быть больше. При изменении концентрации активного фармацевтического ингредиента (АФИ), замене вспомогательных веществ, в том числе основы, изменении упаковки или условий хранения срок годности устанавливается заново. Например, при отсутствии доказательств нельзя предполагать, что один и тот же срок годности применим к более низкой концентрации одного и того же АФИ, даже если все остальные ингредиенты идентичны [6].

Таблица 1. – Сроки годности экстермпоральных лекарственных форм, применяемые в Австралии

| Лекарственная форма | Срок годности | Условия хранения, если не указано иное в нормативных правовых актах |
|---|---|--|
| лекарственная форма для местного применения (эмульсии, суспензии, растворы) | 28 дней | < 25 °С |
| капсулы | до 6 месяцев (применяется только в том случае, если ингредиенты стабильны на воздухе и не гигроскопичны) | < 25 °С |
| кремы | 28 дней | < 25 °С |
| ушные капли | 28 дней | < 25 °С |
| гели | 28 дней | < 25 °С |
| линименты | 28 дней | < 25 °С |
| жидкости для приема внутрь | 28 дней | < 25 °С |
| лосьоны | 28 дней | < 25 °С |
| слизи | 28 дней | при температуре 2–8 °С, если не указано иное; если не содержит трагакант |
| мази | 28 дней | < 25 °С |
| пасты | 28 дней | < 25 °С |
| порошки | 6 месяцев; если какой-либо компонент гигроскопичен или летуч, реализуется в герметичных контейнерах; дозированные порошки при отпуске должны быть помещены в двойную упаковку, внутренняя упаковка должна быть из вощеной бумаги. | не уточняется |
| шампуни | 28 дней | < 25 °С, если не указано иное |
| суппозитории | 28 дней | 2–8 °С, если не указано иное |

Испытания стабильности конкретного ЛС производственные аптеки могут проводить сами или передавать их на аутсорсинг [8].

Проверка срока годности включает оценку органолептических свойств, которые могут свидетельствовать о нестабильности ЛС, например:

- консистенция (сохранение формы);
- внешний вид (визуально);
- зернистость (ощущение частиц при растирании между пальцами);
- цвет (равномерность, прозрачность, непрозрачность);
- запах (для некоторых лекарственных форм, например, леденцов);
- однородность и др.

Проверка может также включать анализ содержания действующего вещества, микробную контаминацию и эффектив-

ность ЛС.

Кроме того, необходима оценка общей массы лекарственного средства (либо одной дозы в зависимости от лекарственной формы). Допустимые отклонения составляют $\pm 10\%$ [6].

При определении срока годности можно сослаться также на опубликованную информацию о химической стабильности АФИ; при этом учитывать возможные изменения АФИ в составе лекарственной формы под действием кислорода, воды. Химические реакции инициируются или ускоряются под воздействием света, температуры, некоторых микроэлементов. Например, окислению подвергаются альдегиды, спирты, карбоновые кислоты, ненасыщенные алкильные цепи, входящие в состав лекарственных средств. Факторами, определяющими скорость протека-

ния такой реакции, являются концентрация ЛС, температура, свет, растворители и другие вспомогательные вещества. Гидролизу подвергаются сложные эфиры, амиды, лактоны, простые эфиры, лактамы, имины, ацетали, ангидриды, сульфаниламиды. Поэтому при оценке стабильности экстемпорального ЛС необходимо учитывать влияние вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственной формы, и устанавливать небольшие сроки годности, чтобы свести к минимуму риск физических и химических изменений [8].

В соответствии с руководством для фармацевтических работников по установлению срока годности для экстемпоральных нестерильных лекарственных препаратов *Американского* общества фармацевтов системы здравоохранения (ASHP), при изготовлении и установлении срока годности ЛС знание его стабильности имеет решающее значение [4].

При оценке стабильности анализируют, из каких фармацевтических субстанций изготовлено ЛС, свойства растворителя, материал контейнера для реализации, укупорочных средств, влияние температуры, света. При этом определение микробиологической чистоты к понятию стабильности в данном случае не относится. Этот показатель сложно контролировать, и он рассматривается при необходимости отдельно.

При установлении срока годности учитывают:

- количество изготавливаемого ЛС (массу/объем);
- совместимость ингредиентов;
- концентрацию действующих веществ;
- условия изготовления;
- уровень риска микробной контаминации;
- безопасность при применении паци-

ентом;

- стабильность (включая химическую стабильность);
- сроки годности фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, входящих в состав ЛС;
- температуру хранения;
- предполагаемую продолжительность терапии;
- совместимость контейнера с веществами, входящими в состав лекарственной формы, и возможные изменения укупорочных средств;
- рекомендации Фармакопеи США (USP) [4].

Фармацевтический работник должен установить дату срока годности, которая не должна превышать стандарты, прописанные в USP, и не превышать сроки годности фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, установленные для них производителем. Специалисты могут уменьшить сроки годности с учетом индивидуальных характеристик ЛС. При этом можно использовать информацию, опубликованную в литературных источниках [4].

В соответствии с USP [5], для нестерильных лекарственных форм при отсутствии данных о стабильности, применимых к конкретному ЛС, максимальные сроки годности представлены в таблице 2. Данные сроки применимы при хранении ЛС в светозащитных контейнерах и контроле температуры.

Для ЛС, которые легко подвергаются микробной контаминации, допускается добавление консервантов. При невозможности их использования ЛС следует хранить в прохладном месте [4].

1 ноября 2022 г. опубликованы обновления к главе по изготовлению нестерильных ЛС, которые обсуждались с 2021 г. и станут обязательными для исполнения с

Таблица 2. – Максимальные значения сроков годности нестерильных экстемпоральных ЛП в соответствии с фармакопеей США

| Лекарственная форма | Срок годности | Примечание |
|--|--------------------|--|
| лекарственные формы, не содержащие в составе воду | не более 6 месяцев | с учетом срока годности наименее стабильного ингредиента |
| пероральные лекарственные формы, содержащие воду | не более 14 дней | хранение при температуре 2–8 °С |
| лекарственные формы для местного/накожного применения, жидкие и мягкие лекарственные формы для нанесения на слизистые, содержащие воду | не более 30 дней | - |

ноября 2023 г. Изменения коснулись срока годности экстемпоральных ЛС.

В соответствии с новой редакцией USP, срок годности экстемпорального ЛС (BUD) – это дата (или время и дата), после которой изготовленный стерильный или нестерильный ЛП нельзя использовать, хранить или транспортировать. Определяется исходя из даты и времени изготовления ЛП. Таким образом, срок годности определяет время, в течение которого ЛП после изготовления должен быть использован, прежде чем изменятся его физические и химические свойства в процессе хранения [9].

Для нестерильных экстемпоральных ЛП было введено новое понятие «активность воды» (a_w) [9].

«Активность воды» (a_w) – это показатель свободной воды, которая доступна для участия в химических реакциях, таких как гидролиз, или которая может обеспечивать среду для размножения микроорганизмов [10].

Если в предыдущей редакции USP для оценки восприимчивости к микробной контаминации и вероятности протекания гидролиза ЛС классифицировались на «неводные» и «содержащие воду», то в новой редакции ЛС делят на имеющие $a_w \geq 0,60$ и $a_w < 0,60$ [9]. При этом не требуется измерения a_w для различных нестерильных ЛС. USP содержит примеры лекарственных форм, которые имеют $a_w \geq 0,60$ и $a_w < 0,60$ (таблица 3) [9].

Таблица 3. – Сроки годности экстемпоральных ЛС с учетом изменений в USP, опубликованных в 2022 г.

| Сроки годности лекарственных форм, до внесения изменений в USP | | Сроки годности лекарственных форм с учетом внесенных изменений в USP | |
|--|---------------|--|---------------|
| ЛС | Срок годности | ЛС | Срок годности |
| Пероральные лекарственные формы, содержащие воду | 14 дней | Жидкие лекарственные формы с водной средой, не содержащие консервантов ($a_w \geq 0,60$) | 14 дней |
| Жидкие лекарственные формы, содержащие воду, для местного применения/ для нанесения на кожу и слизистые оболочки, мягкие лекарственные формы | 30 дней | Жидкие лекарственные формы с водной средой, содержащие консерванты ($a_w \geq 0,60$) | 35 дней |
| Неводные составы | 6 месяцев | Жидкости на неводной основе для приема внутрь ($a_w < 0,60$) | 90 дней |
| | | Другие неводные лекарственные формы | 180 дней |

В случаях наличия информации о стабильности ЛС или проведении соответствующих испытаний, сроки годности могут превышать сроки, указанные в USP, но не более 180 дней. При этом результаты таких исследований могут быть как опубликованы, так и не опубликованы [9].

При проведении исследований стабильности необходимо учитывать:

- внешний вид ЛС (прозрачность, цвет, механические включения),
- микробиологическую чистоту,
- pH,
- активность воды и др. [10].

Требования к установлению срока годности экстемпоральных ЛС, применяемые в Канаде, согласуются с подходами к данному вопросу в США.

В руководстве, разработанном Национальной ассоциацией регулирующих органов фармации **Канады**, представлены максимальные значения сроков годности, рекомендуемые для нестерильных экстемпоральных ЛП, которые упакованы в воздухонепроницаемые, светозащитные контейнеры для реализации и хранятся при контролируемой комнатной температуре. Указанные сроки аналогичны используемым в США (таблица 2).

При определении срока годности ЛС аптечного изготовления необходимо изучить литературные данные о стабильности АФИ.

При этом следует учитывать:

- природу ингредиентов,
- лекарственную форму, способ ее изготовления,

- совместимость ингредиентов,
- возможные механизмы разрушения,
- вероятность размножения микроорганизмов в ЛП,
- материал контейнера для реализации,
- ожидаемые условия хранения,
- предполагаемое применение,
- продолжительность терапии.

ЛС следует оценивать на всех этапах изготовления на наличие признаков нестабильности. В том числе анализировать возможные изменения концентрации с течением времени или образование нежелательных примесей [3].

При необходимости экстемпоральные ЛС могут содержать подходящие консерванты для защиты от микроорганизмов. Если такие вспомогательные вещества добавлять нельзя, ЛС следует хранить при контролируемой низкой температуре, а пациентов следует информировать о правильном хранении. При этом не следует злоупотреблять использованием консервантов вместо соблюдения требований к условиям изготовления и технологическому процессу [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определено, что при установлении срока годности экстемпоральных лекарственных средств в зарубежных странах (Австралия, США, Канада) фармацевтические работники анализируют следующие параметры: физические, химические свойства ЛС и возможные пути их изменения; лекарственную форму, ее компоненты, их совместимость; свойства и материал контейнера для реализации и укупорочных средств; условия хранения; возможность для размножения микроорганизмов; применение и продолжительность терапии.

В нормативных правовых актах и руководствах исследуемых зарубежных стран прописаны максимальные сроки годности для лекарственных форм аптечного изготовления, которые в основном учитывают возможность для размножения микроорганизмов и протекания гидролиза. Для оценки стабильности каждого конкретного ЛС фармацевтические работники могут проводить соответствующие исследования в процессе их хранения (оценку органолептических свойств, содержание действующих веществ, эффективность и др.); могут

передавать исследование сроков годности ЛС на аутсорсинг либо проводить анализ стабильности на основе данных литературных источников.

SUMMARY

E. N. Tarasova, M. A. Kolkov, A. A. Meshko
**APPROACHES TO EXPIRY DATES
 DETERMINATION OF EXTEMPORAL
 NON-STERILE MEDICINES**

The article is devoted to the study of approaches to establishing the expiry dates of non-sterile medicines manufactured at pharmacies. It has been determined that in some countries a separate concept of “beyond-use-date” (English) is used to indicate the expiry date of extemporal medicines. This concept implies the date (or time and date) after which a prepared sterile or non-sterile medicinal preparation cannot be used, stored or transported. In the guidelines and regulations of some foreign countries (Australia, the USA, Canada) the maximum expiry dates of the dosage forms prepared at the pharmacy are presented. However, these expiry dates do not take into account chemical stability of medicines. They mainly characterize possibility of microorganisms multiplication and occurrence of hydrolysis. Pharmaceutical employees of the countries abovementioned determine the expiry date for each extemporal drug and indicate it on the label. To do this, they take into account additional factors that can effect stability of a medicine during storage and lead to physical and chemical changes. At the same time, specialists can refer to published information, independently conduct research or give determination of the medicine expiry date to outsourcing.

Keywords: pharmacy manufacture, extemporal medicine, expiry date (beyond-use-date).

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Надлежащей аптечной практики [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 27 дек. 2006 г. № 120 : изм. и доп. : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 23 февр. 2021 г. № 14 // ЭТАЛОН-ONLINE. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2022.

2. Об отдельных вопросах аптечного изготовления и контроля качества лекарственных

средств [Электронный ресурс] : письмо М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 15 марта 2016 г., № 01-09-32/2423 // ЭТАЛОН- ONLINE. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2022.

3. Guidance document for pharmacy compounding of nonsterile preparations. Companion to the Standards for pharmacy compounding of non-sterile preparations [Electronic resource]. – Mode of access: https://abpharmacy.ca/sites/default/files/Guidance_Pharmacy_Non-sterile_Compounding.pdf. – Date of access: 28.05.2022.

4. The Pharmacist Guide to Assigning a Beyond Use Date to a Compounded Sterile or Nonsterile Preparation [Electronic resource] / American Society of Health System Pharmacists. – Mode of access: https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/compounding/docs/The-Pharmacist-Guide-to-Assigning-a-Beyond-Use-Date-_final.pdf. – Date of access: 28.05.2022.

5. <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations, USP 41 [Electronic resource] / The United States Pharmacopeial Convention. – Mode of access: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/ourwork/compounding/usp-gc-795-proposed-revision.pdf>. – Date of access: 28.05.2022.

6. Falconer, J. R. Extemporaneously compounded medicines / J. R. Falconer, K. J. Steadman // Austral. Prescriber. – 2017. – Vol. 40, N 1. – P. 5–8.

7. Ullmann, P. Assigning expiry dates to compounded medications / P. Ullmann // Austral. J. of Pharmacy. – 2018. – Vol. 99, N 1169. – P. 72–76.

8. Professional Practice Standards. Version 5 [Electronic resource] / Pharmaceutical Society of Australia. – 2017. – Mode of access: https://my.psa.org.au/servlet/fileField?entityId=ka100000001DYHAA2&field=PDF_File_Member_Content_Body_s. – Date of access: 28.05.2022.

9. Compounding Standards and Beyond-Use Dates [Electronic resource]. – Mode of access: https://go.usp.org/2022_Revisions_795_797. – Date of access: 30.11.2022.

10. USP <795> FAQs [Electronic resource]. – Mode of access: https://go.usp.org/2022_Revisions_795_797. – Date of access: 30.11.2022.

REFERENCES

1. On approval of Good Pharmacy Practice [Elektronnyi resurs] : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 27 dek 2006 g № 120 : izm i dop : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 23 fevr 2021 g № 14. V: Natsional'nyi tsestr pravovoi informatsii Respubliki Belarus'. ETALON-ONLINE. Zakonodatel'stvo Respubliki Belarus'. Minsk, RB; 2022. (In Russ.)

2. On certain issues of pharmacy manufacturing and quality control of medicines [Elektronnyi resurs] : pis'mo M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 15 marta 2016 g № 01-09-32/2423. V: Natsional'nyi tsestr pravovoi informatsii Respubliki Belarus'. ETALON-ONLINE. Zakonodatel'stvo Respubliki Belarus'. Minsk, RB; 2022. (In Russ.)

3. Guidance document for pharmacy compounding of nonsterile preparations. Companion to the Standards for pharmacy compounding of non-sterile preparations [Electronic resource]. Mode of access: https://abpharmacy.ca/sites/default/files/Guidance_Pharmacy_Non-sterile_Compounding.pdf. Date of access: 28.05.2022

4. American Society of Health System Pharmacists. The Pharmacist Guide to Assigning a Beyond Use Date to a Compounded Sterile or Nonsterile Preparation [Electronic resource]. Mode of access: https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/compounding/docs/The-Pharmacist-Guide-to-Assigning-a-Beyond-Use-Date-_final.pdf. Date of access: 28.05.2022

5. The United States Pharmacopeial Convention. <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations, USP 41 [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/ourwork/compounding/usp-gc-795-proposed-revision.pdf>. Date of access: 28.05.2022

6. Falconer JR, Steadman KL. Extemporaneously compounded medicines. Aust Prescr. 2017; 40(1):5–8. doi: 10.18773/austprescr.2017.001

7. Ullmann P. Assigning expiry dates to compounded medications. Austral J of Pharmacy. 2018;99(1169):72–6

8. Pharmaceutical Society of Australia. Professional Practice Standards. Version 5. [Electronic resource]. 2017. Mode of access: https://my.psa.org.au/servlet/fileField?entityId=ka100000001DYHAA2&field=PDF_File_Member_Content_Body_s. Date of access: 28.05.2022

9. Compounding Standards and Beyond-Use Dates [Electronic resource]. Mode of access: https://go.usp.org/2022_Revisions_795_797. Date of access: 30.11.2022

10. USP <795> FAQs [Electronic resource]. Mode of access: https://go.usp.org/2022_Revisions_795_797. Date of access: 30.11.2022

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии,
e-mail: tarasovaelena82@mail.ru,
Тарасова Е. Н.

Поступила 12.12.2022 г.