

Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО
АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ
ТЕТРАМЕТИЛЕНДИЭТИЛЕНТЕТРАМИНА
И ПОЛИГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА ГИДРОХЛОРИДА**

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

*Целью данной работы была разработка состава и технологии стоматологического антисептического геля на основе комбинации тетраметилендиэтилентетрамина и полигексаметиленгуанидина гидрохлорида. Изучение антимикробной активности опытных образцов мягких лекарственных препаратов проводили методом диффузии в агар по отношению к *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*. Установлено, что опытные образцы с липофильными формообразующими веществами не обладают антимикробной активностью. Гели на основе гидроксипропилметилцеллюлозы обладают более выраженным антимикробным действием по отношению к *Streptococcus agalactiae* и *Candida albicans* в сравнении с гелями на основе полиэтиленгликоля разной степени полимеризации. Определение местной противовоспалительной активности образцов лекарственных препаратов в виде мягкой лекарственной формы изучали методом определения антиэкссудативного действия. Установлено, что гели на основе гидроксипропилметилцеллюлозы обладают более выраженной местной противовоспалительной активностью. Изучение влияния концентрации гидроксипропилметилцеллюлозы на технологические характеристики геля изучали по следующим параметрам: колоночная устойчивость, однородность, комкование, высыхание, намазываемость. По результатам работы разработаны технология и состав стоматологического антисептического геля.*

Ключевые слова: *гель, антисептик, антимикробная активность, местная противовоспалительная активность, вспомогательные вещества.*

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних лет в мире наблюдается увеличение заболеваемости инфекциями ротовой полости, в частности, периодонтитом. Периодонтит является воспалением ротовой полости, вызванным условно-патогенной микрофлорой. По статистике данные инфекционные патологии являются одной из ведущих проблем в стоматологической практике [1, 2].

При лечении пациентов с периодонтитом используются лекарственные препараты в различных лекарственных формах: гели, спреи для местного применения, пасты, аэрозоли, водные и спиртовые растворы. Одной из самых распространенных лекарственных форм в стоматологической практике являются гели, которые представляют собой структурированные системы, обладающие упругостью, эластичностью и способностью сохранять свою форму. Они способны

легко наноситься на поверхность слизистой оболочки полости рта, хорошо удерживаться на ней и обеспечивать длительный контакт с обработанной поверхностью, существенно пролонгируя действие лекарственного препарата (ЛП). Высокая вязкость дисперсионной среды гелей препятствует взаимодействию химически несовместимых веществ, что позволяет включать их в состав ЛП [3].

Установлено, что в 80% стоматологических ЛП антимикробного действия, выпускаемых в мягкой лекарственной форме, зарегистрированных в Республике Беларусь, в качестве действующих веществ используют комбинацию хлоргексидина биглюконата и метронидазола. Часто данная комбинация приводит к индивидуальной непереносимости ЛП [4, 5]. Ранее нами была установлена комбинация веществ, обладающая аддитивным антимикробным действием, применение которой является перспективным при лечении патологий

ротовой полости [6].

Целью данного исследования являлась разработка состава и технологии стоматологического антисептического геля на основе комбинации тетраметилэтилен-тетрамина и полигексаметиленгуанидина гидрохлорида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках фармацевтической разработки геля, содержащего комбинацию тетрамети-

лендиэтилететрамина (ТМЭТ) и полигексаметиленгуанидина гидрохлорида (ПГМГ) в качестве действующих веществ, были приготовлены 8 составов с различными вспомогательными веществами в различных концентрациях: вода очищенная, гидрокси-пропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), глицерин, полиэтиленгликоль (ПЭГ) со степенью поляризации 400 и 2000, вазелин, масло подсолнечное, ланолин безводный. Полученные составы представлены в таблице 1.

Определение антимикробной актив-

Таблица 1. – Составы вспомогательных веществ опытных гелей, содержащих комбинацию ПГМГ и ТМЭТ

Состав, №	Вспомогательные вещества							
	Вода очищенная	ГПМЦ	Глицерин	ПЭГ 400	ПЭГ 2000	Вазелин	Масло подсолнечное	Ланолин безводный
1	+	+						
2	+	+	+					
3				+	+			
4				+	+			
5						+	+	+
6							+	+
7							+	+
8						+		+

ности опытных гелей проводили методом диффузии в агар по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231, *Klebsiella pneumonia* ATCC 700603, *Streptococcus agalactiae* ATCC 13813 на двух слоях плотной питательной среды, разлитой в чашки Петри. В нижнем слое использовали «голодную» среду, на которой строго горизонтально были установлены тонкостенные цилиндры из нержавеющей стали наружным диаметром 10 мм и высотой 10 мм. Вокруг цилиндров заливали верхний слой, содержащий в себе питательную агаризованную среду с соответствующей взвесью суточной культуры исследуемого микроорганизма. После застывания в цилиндры помещали испытуемое вещество. Чашки Петри подсушивали при комнатной температуре в течение 30 минут и оставляли в термостате на 18–24 часа при температуре 37,5 °С [7].

Определение местной противовоспалительной активности образцов ЛПВ в мягкой лекарственной форме изучали методом определения антиэкссудативного действия на белых беспородных взрослых мышах

массой 18–20 г. Лабораторных животных содержали согласно правилам надлежащей лабораторной практики в стандартных условиях вивария на обычном рационе со свободным доступом к воде. В работе придерживались требований Директивы Совета Европейского Союза по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [8]. Мыши были разделены на 5 групп по 10 животных, по одной группе на изучение составов № 1–4 и контрольную группу. Под эфирным наркозом животным с помощью горячей воды моделировали ожог задней правой лапки (температура 56–58 °С, время экспозиции – 4 секунды). Сразу после этого на обожженную лапку наносили изучаемый гель. Животных контрольной группы не лечили.

Через сутки после моделирования ожога животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом, отсекали обе задние лапки и взвешивали на электронных весах. Об уровне воспаления судили по разнице масс обожженной и здоровой конечности, вызванной появлением экссудата в обожженной лапке, что свидетельствовало о протека-

нии воспалительного процесса.

Противовоспалительную активность ЛС в процентах определяли по формуле (1) согласно методике [9].

$$A = \frac{P_k - P_n}{P_k} \times 100 \quad (1)$$

где А – противовоспалительная активность, в процентах;

P_k – средняя разница в массе отежной и неотечной конечности в контроле;

P_n – средняя разница в массе отежной и неотечной конечности в исследуемой группе.

Для изучения влияния концентрации ГПМЦ на технологические характеристики опытного геля было приготовлено 15 лабораторных серий (по 3 образца каждой концентрации гелеобразователя в диапазоне 1,5–3,5% с шагом 0,5%). Приготовленные гели оценивали по следующим показателям: колоночная устойчивость, однородность, комкование, высыхание, намазываемость.

Изучение колоночной устойчивости проводили посредством центрифугирования при скорости центрифугирования 4000 оборотов в минуту в течение 10 минут.

Однородность и комкование определяли визуально по степени гомогенизации после приготовления гелей на протяжении 30 дней [10].

Исследование устойчивости к высыханию гелей проводили на протяжении 12 недель. Образцы хранили в защищенном от света месте, в открытых чашках Петри. Каждые 7 суток высыхание определяли по формуле (2) [11].

$$X = X_n - X_{n-1}, \quad (2)$$

где X – уменьшение массы геля за 7

суток;

X_n – масса геля в наблюдаемый период;

X_{n-1} – масса геля в предыдущий период.

Определение намазываемости основ проводили путем измерения диаметра пятна геля. Образцы по 1,0 г помещали между двух стекол. После этого груз массой 100,0 г размещали на верхнее стекло. Мягкая лекарственная форма под действием тяжести груза растекалась, образуя пятно, диаметр которого измеряли [12].

Изучение влияния вспомогательных веществ на технологические характеристики проводили в серии экспериментов из 3 повторений.

Разработку технологической схемы проводили с учетом оптимальных компонентов состава и общепринятых правил получения ЛП в форме гелей [13].

Достоверность различий средних величин между массивами данных оценивали по t-критерию Стьюдента с использованием поправки Бонферрони. Результаты работы обрабатывали с помощью программы Microsoft Office Excel и STATISTICA 10.0 [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования было изучено влияние основ на антимикробную активность опытных гелей составов № 1–8. Результаты ее изучения представлены в таблице 2.

Установлено, что опытные гели на липофильной основе составов № 5–8 не обладали антимикробной активностью. Составы № 1–4 имели гидрофильную природу. Гели № 1–2 на основе ГПМЦ проявляли более выраженную антимикробную активность по отношению к *Streptococcus*

Таблица 2. – Зоны задержки роста опытных микроорганизмов при изучении местной антимикробной активности опытных гелей, мм (n = 3)

Состав, №	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Candida albicans</i>
1	21 ± 1	19 ± 1	26 ± 1	22 ± 1	28 ± 1
2	20 ± 1	18 ± 1	27 ± 1	24 ± 1	28 ± 1
3	20 ± 1	18 ± 1	26 ± 1	20 ± 1	24 ± 1
4	20 ± 1	18 ± 1	26 ± 1	20 ± 1	24 ± 1
5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0

agalactiae и *Candida albicans* в сравнении с составами № 3–4. По отношению к *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* антимикробная активность опытных гелей № 1–4 статистически не отличались ($p = 0,05$).

Поскольку составы № 5–8 не обладают антимикробной активностью, для дальнейших исследований использовали составы № 1–4. Результаты изучения

местной противовоспалительной активности опытных гелей представлены в таблице 3.

Установлено, что местная противовоспалительная активность составов № 1 и № 3 статистически значимо отличалась от контрольной группы. Результаты статистической обработки полученных данных представлены в таблице 4.

Показано, что статистически досто-

Таблица 3. – Результаты изучения местной противовоспалительной активности опытных гелей, % (n = 10)

Исследуемая группа	Противовоспалительная активность
Контроль	0
1	31,2
2	21,5
3	34,4
4	7,5

Таблица 4. – Результаты статистической обработки попарного сравнения средних показателей групп исследования противовоспалительной активности опытных гелей и сравнение их с критерием значимости (t-критерий Стьюдента, критерий значимости 0,05) (n = 10)

	Состав № 1	Состав № 2	Состав № 3	Состав № 4
Контроль	0,023823	0,113045	0,005719	0,610432
Состав № 1		0,474369	0,532066	0,025809
Состав № 2			0,532066	0,171603
Состав № 3				0,002912

верных отличий в местной противовоспалительной активности состава № 1 и составов № 2 и № 3 не обнаружено ($p = 0,05$). Составы № 1 и № 2 имели более выраженную антимикробную активность по отношению к *Streptococcus agalactiae* и *Candida albicans* в сравнении с составами № 3–4 и не имели статистически достоверных отличий с составом № 3. Поскольку ЛП, в которых в качестве вспомогательных веществ используются ПЭГ, могут вызывать непереносимость [15], для дальнейших исследований был выбран состав № 1.

При оценке влияния концентрации ГПМЦ в опытных гелях на их технологические характеристики изучили следующие параметры: однородность, комкование, колоночная устойчивость, высыхание, намазываемость.

В ходе изучения технологических характеристик опытных гелей установили, что гели сохраняют свою однородную консистенцию и не комкуются на протяжении всего периода наблюдения. В процессе

оценки колоночной устойчивости при центрифугировании разделению фаз не подвергся ни один из образцов в серии из 3 повторений.

Изменение массы при высушивании на протяжении 12 недель представлено на рисунке 1.

Установлено, что на протяжении 12 недель гели теряли 99% воды (опытные гели хранились в открытых чашах Петри), концентрация ГПМЦ в опытных гелях не влияла на скорость высушивания.

Диаметры пятен, полученных при определении намазываемости гелей, представлены в таблице 5.

Определено, что намазываемость снижается при повышении концентрации ГПМЦ. При достижении концентрации гелеобразователя 2,5% диаметры пятен перестают уменьшаться, что свидетельствует об одинаковой намазываемости.

На основе полученных результатов в качестве вспомогательного вещества была выбрана ГПМЦ в концентрации 2,5%.

Далее нами был разработан проект

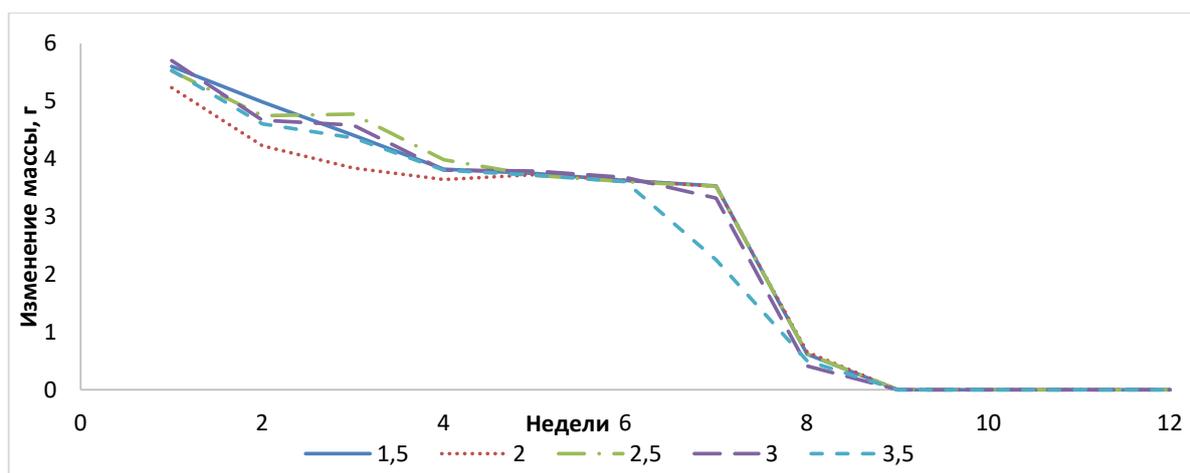


Рисунок 1. – Изменение массы при высушивании опытных гелей в течение 12 недель

Таблица 5. – Результаты определения намазываемости гелей (n = 3)

Концентрация ГПМЦ, %	Диаметр пятна, мм
1,5	71 ± 2
2,0	65 ± 2
2,5	60 ± 2
3,0	60 ± 2
3,5	60 ± 2

технологической схемы производства стоматологического антисептического геля на основе комбинации ТМЕТ и ПГМГ, представленный на рисунке 2.

При производстве стоматологического антисептического геля на основе комбинации ТМЕТ и ПГМГ выделили следующие критические стадии:

1. ВР 2.1. Отвешивание ТМЭТ и ПГМГ. Необходимо строго следить за влажностью поверхностей оборудования и воздуха в помещении при отвешивании и транспортировке ПГМГ, поскольку данное вещество обладает высокой гигроскопичностью.

2. ВР 2.3. Отвешивание ГПМЦ. При отвешивании и транспортировке ГПМЦ необходимо строго следить за влажностью воздуха в помещении и отсутствием следов влаги на поверхности оборудования, так как данное вспомогательное вещество обладает высокой гигроскопичностью.

3. ТП 1.1. Растворение ТМЭТ и ПГМГ. Требуется контролировать полноту растворения фармацевтических субстанций путем проверки наличия механических включений в растворе, поскольку ПГМГ является медленно растворяющейся субстанцией.

4. ТП 1.3. Гомогенизация геля. Во вре-

мя валидации технологического процесса, в зависимости от конкретных характеристик промышленного оборудования, необходимо установить время полного растворения ГПМЦ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определено, что опытные гели с липофильными формообразующими веществами (составы № 5–8) не обладали антимикробной активностью. Гели на основе ГПМЦ (составы № 1 и № 2) имели более выраженную антимикробную активность по отношению к *Streptococcus agalactiae* и *Candida albicans* в сравнении с гелями на основе ПЭГ (составы № 3 и № 4).

Установлено, что местная противовоспалительная активность составов № 1 (31,2%) и № 3 (34,4%) статистически значимо отличалась от активности контрольной группы.

При изучении влияния концентрации ГПМЦ на технологические характеристики гелей определено, что однородность, комкование, колоночная устойчивость и изменение массы при высушивании не менялись при изменении концентрации ГПМЦ в опытных гелях. Намазываемость снижалась при повышении

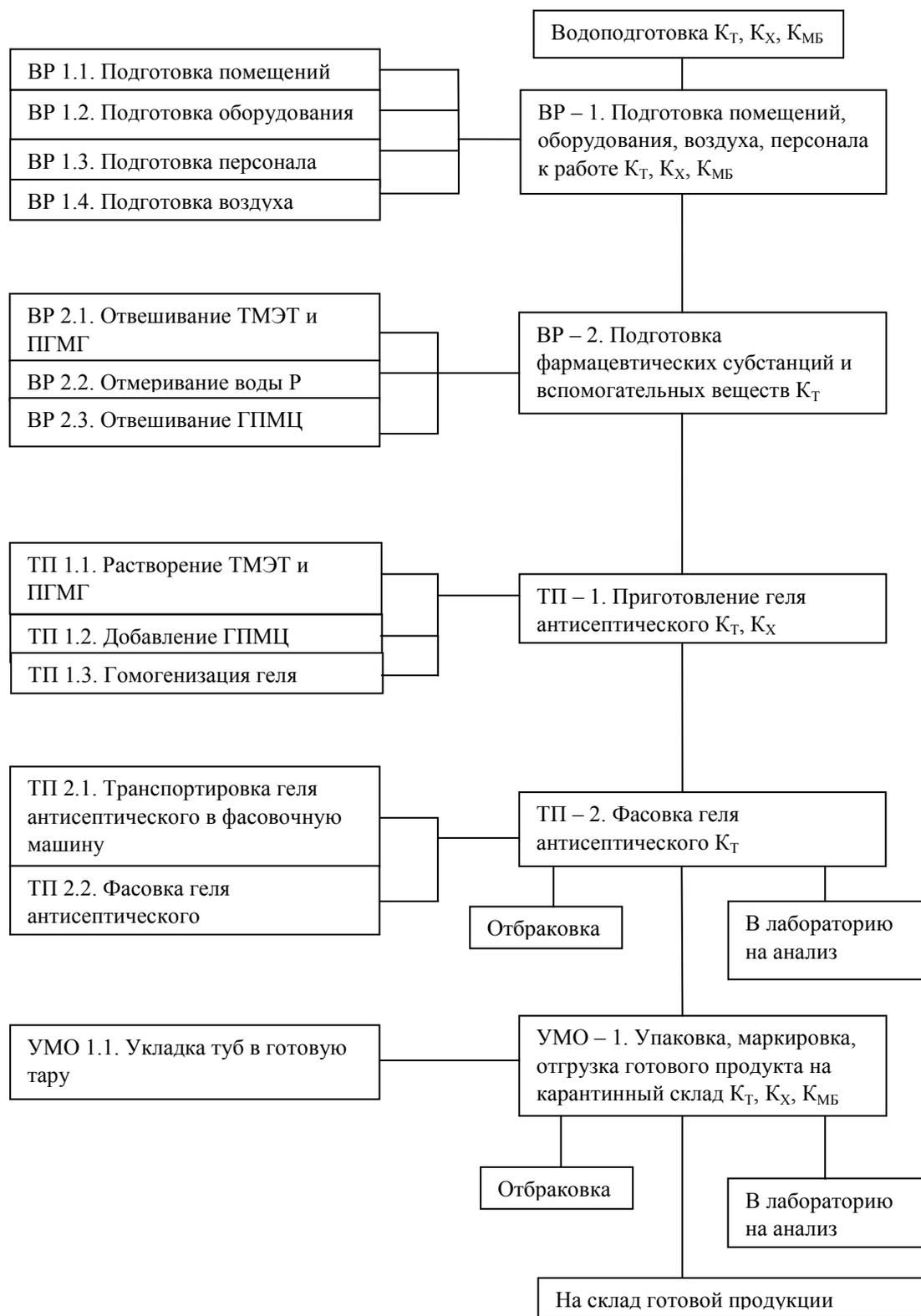


Рисунок 2. – Технологическая схема разрабатываемого лекарственного препарата

концентрации ГПМЦ. При достижении концентрации гелеобразователя 2,5% диаметры пятен перестали уменьшаться, что свидетельствовало об одинаковой намазываемости.

По результатам проведенных исследований разработаны состав и технология стоматологического антисептического геля на основе комбинации ТМЭТ и ПГМГ.

SUMMARY

R. V. Kravchenko, S. E. Rzheussky
 DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION
 AND TECHNOLOGY OF A DENTAL
 ANTISEPTIC GEL BASED
 ON TETRAMETHYLENEDIETHYLENE-
 TETRAMINE
 AND POLYHEXAMETHYLENE
 GUANIDINE HYDROCHLORIDE
 COMBINATION

The aim of this work was to develop the composition and technology of a dental antiseptic gel based on tetramethylenediethylenetetramine and polyhexamethylene guanidine hydrochloride combination. Antimicrobial activity of experimental samples of soft drugs was studied by diffusion technique into agar towards *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*. It has been established that experimental samples with lipophilic forming substances do not have antimicrobial activity. Hydroxypropylmethylcellulose-based gels have a more pronounced antimicrobial effect regarding *Streptococcus agalactiae* and *Candida albicans* in comparison with polyethylene glycol-based gels of different degree of polymerization. Determination of local anti-inflammatory activity of soft drug samples was studied by the method of determining anti-exudative effect. It was found that gels based on hydroxypropylmethyl cellulose have a more pronounced local anti-inflammatory activity. The study of hydroxypropylmethylcellulose concentration effect on technological characteristics of the gel was studied according to the following characteristics: column stability, uniformity, clumping, drying, spreadability. Based on the paper results the technology and composition of dental antiseptic gel have been developed.

Keywords: gel, antiseptic, antimicrobial activity, local anti-inflammatory activity, excipients.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грудянов, А. И. Профилактика воспалительных заболеваний периодонта / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова. – Москва: Мед. информ. агенство, 2007. – 80 с.
2. Адасенко, А. А. Стоматологический статус у пациентов с заболеванием слизистой оболочки полости рта / А. А. Адасенко // Актуальные проблемы современной медицины 2010: материалы 64-й Междунар. науч. конф.

студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Победы в Великой Отечественной войне : в 2 ч. / под ред. Л. С. Кабака, А. С. Леонтьюка. – Минск: Белорус. гос. мед. ун-т, 2010. – Ч. 1. – С. 9–11.

3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. В. П. Фисенко. – Москва: Ремедиум, 2000. – 399 с.

4. Актуальные аспекты разработки и стандартизации стоматологического фитопрепарата «Дентос» / Н. Р. Шагалиева [и др.] // Фундам. исслед. – 2013. – № 10. – С. 1490–1494.

5. Кравченко, Р. В. Анализ рынка стоматологических мягких лекарственных средств / Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. – 2020. – № 1. – С. 37–42.

6. Кравченко, Р. В. Адаптация метода «шахматной доски» для определения чувствительности микроорганизмов к комбинациям антисептиков / Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. – 2023. – № 1. – С. 71–78.

7. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопеи : 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.

8. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008 (02040). – Введ. 2008-05-01. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008 – 34 с.

9. Яремчук, А. А. Изучение противовоспалительной и репаративной активности мази Комбисепт / А. А. Яремчук, О. М. Хишова, Н. П. Половко // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 111–115.

10. Исследования по созданию стоматологического геля с ацизолом / А. Л. Голованенко [и др.] // Разработка и регистрация лекарств. средств. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 194–200.

11. Origin of water loss from soy protein gels / V. Urbonaitė [et al.] // J. of agr. and food chem. – 2014. – Vol. 62, N 30. – P. 7550–7558.

12. Иванкова, Ю. О. Исследования по выбору основы для наружной лекарственной формы коллагеназы / Ю. О. Иванкова, В. В. Верниковский, Э. Ф. Степанова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2, ч. 2. – С. 478.

13. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства: в 2 т. / Н. В. Меньшутина [и др.]. – Москва: БИНОМ, 2012. – Т. 1. – 328 с.

14. Гинзбург, А. И. Статистика / А. И. Гинзбург. – Санкт-Петербург: Питер, 2002. – 128 с.

15. Hypersensitivity to polyethylene glycol (PEG) / M. Czarnobilska [et al.]. – Folia medica Cracoviensia. –2021. – Vol. 61, N 4. – P. 55–69.

REFERENCES

1. Grudianov AI. Prevention of inflammatory periodontal diseases. Moskva, RF: Med inform agentstvo; 2007. 80 s. (In Russ.)

2. Adasenko AA. Dental status in patients with diseases of the oral mucosa. V: Kabak LS, Leontiuk AS, redaktory. Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny 2010. Materialy 64-i Mezhdunar nauch konf studentov i molodykh uchenykh, posviashchennoi 65-letiiu Pobedy v Velikoi Otechestvennoi voine : v 2 ch. Minsk, RB: Belorus gos med un-t; 2010. Ch. 1. s. 9–11. (In Russ.)

3. Fisenko VP, redactor. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moskva, RF: Remedium; 2000. 399 s. (In Russ.)

4. Shagalieva NR, Kurkin VA, Avdeeva EV, Bairikov IM, Shcherbovskikh AE. Current aspects of the development and standardization of the dental herbal preparation “Dentos”. Fundam issled. 2013;(10):1490–4. (In Russ.)

5. Kravchenko RV, Rzhеusskii SE. Market Analysis of Dental Soft Medicines. Vestn farmatsii. 2020;(1):37–42. (In Russ.)

6. Kravchenko RV, Rzhеusskii SE. Adaptation of the “chessboard” method for determining the sensitivity of microorganisms to antiseptic combinations. Vestn farmatsii. 2023;(1):71–8. doi: 10.52540/2074-9457.2023.1.71. (In Russ.)

7. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentр ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneniі. 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.)

8. Good laboratory practice: TKP 125-2008 (02040). Vved 2008-05-01. Minsk, RB: M-vo

zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2008. 34 s. (In Russ.)

9. Iaremchuk AA, Khishova OM, Polovko NP. Study of the anti-inflammatory and reparative activity of Combisept ointment. Vestn Vitebskogo gos med un-ta. 2012;11(3):111–5. (In Russ.)

10. Golovanenko AL, Alekseeva IV, Berезина ES, Flisiuk EV, Nogaeva UV, Titovich IA. Research on the creation of a dental gel with acyazole. Razrabotka i registratsiia lekarstv sredstv. 2022;11(4):194–200. doi: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-194-200. (In Russ.)

11. Urbonaite V, Jongh HH, Linden E, Pouvreau L. Origin of water loss from soy protein gels. J Agric Food Chem. 2014;62(30):7550–8. doi: 10.1021/jf501728t

12. Ivankova IuO, Vernikovskii VV, Stepanova EF. Research on the choice of base for the external dosage form of collagenase. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2015;(2 Ch 2):478. (In Russ.)

13. Men'shutina NV, Mishina IuV, Alves SV, Gordienko MG, Guseva EV, Troiakin Alu. Innovative technologies and equipment for pharmaceutical production: v 2 t. Moskva, RF: BINOM; 2012. T. 1. 328 s. (In Russ.)

14. Ginzburg AI. Statistics. Sankt-Peterburg, RF: Piter; 2002. 128 s. (In Russ.)

15. Czarnobilska M, Bulanda M, Kurnik-Lucka M, Gil K. Hypersensitivity to polyethylene glycol (PEG). Folia Med Cracov. 2021;61(4):55–69. doi: 10.24425/fmc.2021.140004

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра менеджмента и маркетинга фармации,

тел. раб.: +375298154190,

e-mail: xolelo2014@gmail.com,

Кравченко Р. В.

Поступила: 31.08.2023 г.