

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.451.3:661.862]:616-005.1

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.42>**В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский**

МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА И ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ ПЕНЫ МЕДИЦИНСКОЙ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ АЛЮМИНИЯ ХЛОРИДА

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

Одним из этапов трансфера технологий из лабораторных условий в промышленное производство является масштабирование технологии и изготовление опытно-промышленных серий. В предыдущих исследованиях нами была разработана пена медицинской на основе алюминия хлорида, применяющаяся для остановки паренхиматозных кровотечений. Целью данной работы было адаптировать технологию получения пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида к условиям промышленного производства, определить критические точки данного процесса, а также заложить на хранение образцы опытно-промышленной серии для определения стабильности и сроков годности лекарственного препарата. В ходе исследования были внесены изменения в технологию производства лекарственного препарата, исходя из аппаратных возможностей ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», на базе которого были наработаны 3 опытно-промышленные серии пены медицинской. Анализ полученных опытно-промышленных серий показал, что перенос технологии производства лекарственного препарата из лабораторных условий в промышленное производство не повлиял на качество лекарственного препарата, все показатели спецификации находились в пределах своих критериев приемлемости. Также были определены критические точки производственного процесса: режим работы мешалки, растворение алюминия хлорида и растворение полисорбата-80, фасовка лекарственного препарата. Установлено, что стерилизация не оказывает влияния на качество пены медицинской кровоостанавливающего действия. Определено, что по прошествии 3 месяцев долгосрочного испытания все показатели качества лекарственного препарата находились в пределах установленных критериев приемлемости, значимых изменений в образцах не обнаружено. Долгосрочное определение стабильности лекарственного препарата продолжается.

Ключевые слова: алюминия хлорид, пена медицинская, гемостатические лекарственные препараты, контроль качества, стабильность, опытно-промышленная серия, масштабирование производства, критические точки.

ВВЕДЕНИЕ

Трансфер технологий представляет собой промежуточный этап между процессами создания инновации и ее реализации, внедрения в производство. Он может происходить как на уровне одного предприятия в рамках взаимодействия «лаборатория – производственный участок» или «производственный участок 1 – производственный участок 2», так и осуществляться между несколькими организациями, в

том числе на условиях коммерциализации [1, 2].

Масштабирование производства лекарственных препаратов, под которым понимают увеличение объема производства единиц продукции при переходе с лабораторных условий к промышленным, является одной из стадий трансфера технологий. При его выполнении происходит изготовление минимум 3 опытно-промышленных серий, по которым как определяют критические параметры и оценивают успеш-

ность данного процесса, так и проводят испытания стабильности для нового лекарственного препарата [1–4]. Учитывая, что лекарственный препарат является специфичным продуктом, изменение качества которого может повлечь изменение его эффективности и безопасности, согласно ТКП 022-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство» в процессе масштабирования должно быть доказано соответствие всех его показателей спецификации своим критериям приемлемости [5].

В более ранних исследованиях нами был разработан эффективный гемостатический лекарственный препарат для применения в условиях повреждения паренхиматозных органов в виде пены медицинской, действующим веществом которой являлся алюминия хлорид [6, 7]. Целью данной работы было адаптировать технологию получения пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида к условиям промышленного производства, определить критические точки данного процесса, а также заложить на хранение образцы опытно-промышленной серии для определения стабильности и сроков годности лекарственного препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для масштабирования производства и исследования стабильности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида (далее – пены медицинской) были изготовлены 3 опытно-промышленные серии данного лекарственного препарата (10524; 20524; 30524) на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий». Объем каждой серии составил 2400 мл (60 флаконов). При трансфере технологий определяли необходимые изменения в технологическом процессе производства опытно-промышленной серии пены медицинской в сравнении с технологическим процессом изготовления лабораторной серии лекарственного препарата с учетом производственных мощностей предприятия. Эффективность масштабирования оценивали путем контроля качества полученной продукции в соответствии с разработанной

спецификацией и сравнения с образцами лабораторной серии.

В ходе наработки образцов оценивали время растворения алюминия хлорида, глицерина, полисорбата-20 и полисорбата-80 в воде для инъекций, влияние скорости вращения мешалки на технологический процесс производства лекарственного препарата. Для изучения влияния термической стерилизации на показатели качества пены медицинской после стадии фасовки отбирали образцы лекарственного препарата и сравнивали результаты их анализа с результатами анализа образцов после стерилизации.

Для изготовления опытно-промышленной серии использовали весы лабораторные Radwag WLC, мешалку магнитную C-MAG HS 7 IKA, установку для фильтрации Millipore, фильтры из стекловолокна диаметром 142 мм с размерами пор 1,0 мкм, машину полуавтомат для розлива жидкостей MXR0P, полуавтомат закаточный M3-400E3, стерилизатор паровой DMG-600.

После изготовления опытно-промышленных серий для изучения стабильности пены медицинской образцы хранили в помещении с контролируемой температурой при 25 °C для контроля качества согласно Требованиям к исследованию стабильности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов Евразийского экономического союза [8].

Для оценки степени влияния изменения технологии производства лекарственного препарата в процессе трансфера на базе химико-фармацевтической лаборатории учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» изготовлены 3 лабораторных серии пены медицинской объемом 200 мл каждая. В воде очищенной комнатной температуры растворяли алюминия хлорид гексагидрат с использованием ультразвуковой установки. Полученный раствор процеживали через ватный тампон и добавляли вспомогательные вещества. Далее изготовленную серию дозировали по 40 мл при помощи мерного цилиндра в пластмассовые флаконы-диспенсеры, маркировали.

Для оценки эффективности масштабирования производства и изучения стабильности образцы пены медицинской проверяли по следующим показателям специ-

фикации: «Описание», «Подлинность», «Количественное определение», «рН».

Показатель «Описание» оценивали визуально. Пена медицинская во флаконе должна представлять собой прозрачный бесцветный раствор без запаха. После выдавливания из насадки лекарственный препарат приобретает вид белой мелкоячейистой пены без запаха.

Подлинность оценивали по специфическим реакциям с гидроксидом натрия и ализарином. При добавлении по каплям раствора *натрия гидроксида разведенного Р* должен образовываться гелеобразный белый осадок, растворяющийся при дальнейшем прибавлении раствора. При добавлении к полученному раствору раствора *аммония хлорида Р* вновь должен образовываться гелеобразный белый осадок. В результате реакции с ализарином фильтровальная бумага, смоченная каплей пены медицинской, должна приобретать пурпурно-красную окраску [9, 10].

Количественное определение алюминия хлорида в пене медицинской проводили спектрофотометрической методикой по реакции с ксиленоловым оранжевым.

Допустимый предел содержания равен 9,5–10,5 г алюминия хлорида в 100 мл лекарственного препарата.

Показатель рН пены медицинской измеряли на рН-метре. Полученные значения не должны выходить за пределы диапазона 2,5–3,0.

Обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При планировании трансфера технологий в процесс производства пены медицинской были внесены изменения с учетом возможностей ГУ РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий (таблица 1). Растворение алюминия хлорида в ходе изготовления опытно-промышленной серии вели с помощью магнитной мешалки в предварительно нагретой до 50 °С воде для инъекций без использования ультразвука. Изменен порядок внесения вспомогательных веществ в раствор: растворение полисорбатов и глицерина проводили перед фильтрованием, для которого, в отличие от технологии производства лабораторной се-

Таблица 1. – Изменения в технологическом процессе при масштабировании производства пены медицинской

Стадия технологического процесса	Лабораторная серия	Опытно-промышленная серия
Взвешивание фармацевтических субстанций, отмеривание растворителя	Из расчета объема одной серии, равного 200 мл	Из расчета объема одной серии, равного 2400 мл
Растворение алюминия хлорида	В ультразвуковой бане, в воде очищенной	С помощью мешалки, при температуре воды для инъекций 50 °С
Растворение вспомогательных веществ	После стадии процеживания	После растворения алюминия хлорида
Процеживание	Через ватный тампон после растворения алюминия хлорида гексагидрата, до внесения полисорбатов и глицерина	Стадия отсутствует
Фильтрование	Стадия отсутствует	После растворения алюминия хлорида и всех вспомогательных веществ через мембранный фильтр
Дозирование	Мерным цилиндром	С помощью машины-полуавтомата для розлива жидкостей MXR0P
Упаковка	Пластмассовый флакон, вакуумный диспенсер	Стеклоянные флаконы, резиновые пробки. Обкатка алюминиевыми колпачками на полуавтомате закаточном МЗ-400ЕЗ
Стерилизация	Стадия отсутствует	Стерилизатор паровой DMG-600, режим 120 °С и 1,1 МПа в течение 20 мин

рии, использовали мембранные фильтры с размером пор 1 нм. Дозирование профильтрованной пены медицинской проводили с помощью машины-полуавтомата для розлива жидкостей MXR0P в стеклянные флаконы, которые закрывали резиновыми пробками и обкатывали алюминиевыми колпачками на полуавтомате закаточном МЗ-400ЕЗ. В технологический процесс добавили стадию стерилизации, необходимую для лекарственных препаратов, используемых в хирургической практике.

В ходе масштабирования производства пены медицинской изучено влияние скорости вращения мешалки на технологический процесс производства лекарственного препарата. Установлено, что при скорости вращения мешалки 100 оборотов в минуту при добавлении полисорбатов пена на поверхности раствора не образуется. При увеличении скорости вращения до 200 оборотов в минуту запускается процесс пенообразования, затрудняющий впоследствии стадии фильтрования и дозирования.

Несмотря на то, что алюминия хлорид гексагидрат относится к очень легко растворимым в воде веществам, определено, что для его полного перехода в раствор необходимо не менее 5 минут в режиме работы мешалки 100 оборотов в минуту при поддержании температуры раствора 50 °С. Другой критической точкой при изготовлении пены медицинской на этом этапе является время растворения полисорбата-80: для получения прозрачного однородного раствора лекарственного препарата после добавления данного пенообразователя необходимо перемешивать раствор не менее 20 минут.

В результате масштабирования производства пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида определена следующая технология получения опытно-промышленной серии лекарственного препарата. В технологическую емкость отмеривают воду для инъекций, доводят ее температуру до 50 °С и включают смеситель в режим 100 оборотов в минуту. На электронных весах отвешивают алюминия хлорид гексагидрат и растворяют его в течение 5–7 минут, контролируя наличия кристаллов вещества. После полного растворения фармацевтической субстанции на электронных весах отвешивают глицерин, полисорбат-20 и

добавляют в технологическую емкость. Перемешивание продолжают в течение 2 минут. Полученный раствор контролируют по показателям однородность и наличие механических включений. Затем на электронных весах отвешивают полисорбат-80 и переносят его в технологическую емкость, перемешивают в течение 20–25 минут до полного растворения вещества. Процесс перемешивания останавливают после того, как раствор лекарственного препарата станет визуально прозрачным, без механических включений (твердых частиц, капель полисорбатов). Далее полученный раствор пены медицинской фильтруют через фильтр с размером пор 1,0 мкм и дозируют в стеклянные флаконы, избегая попадания образованной после фильтрования пены в дозирующее устройство, закрывают резиновыми пробками и обкатывают алюминиевыми колпачками. Стерилизацию проводят в автоклаве в режиме 120 °С и 1,1 МПа в течение 20 мин. После остывания флаконы этикетировуют.

Технологическая схема производства пены медицинской показана на рисунке 1.

Для технологического процесса изготовления пены медицинской были определены следующие критические точки. На стадии ТП-1.1 по истечении обозначенного выше времени для растворения алюминия хлорида необходимо оценивать прозрачность раствора и отсутствие включений кристаллов вещества. То же самое касается и стадии ТП-1.3 – необходим контроль отсутствия капель нерастворившегося полисорбата-80. На стадии ТП-1.3 после добавления в раствор полисорбата-20 и глицерина необходимо отслеживать скорость вращения мешалки во избежание образования пены на поверхности раствора, которая может затруднить последующую стадию ТП-1.4 Фильтрование раствора. Так как при фильтровании нельзя исключить частичного перехода раствора в пену, стадия ТП-2 Фасовка пены медицинской должна сопровождаться техническим контролем – не должно происходить захвата пены на поверхности профильтрованного раствора в дозирующий аппарат.

Для изучения влияния изменения технологии производства пены медицинской в ходе трансфера было проведено сравнение результатов контроля качества лабораторных и опытно-промышленных серий (таблица 2).

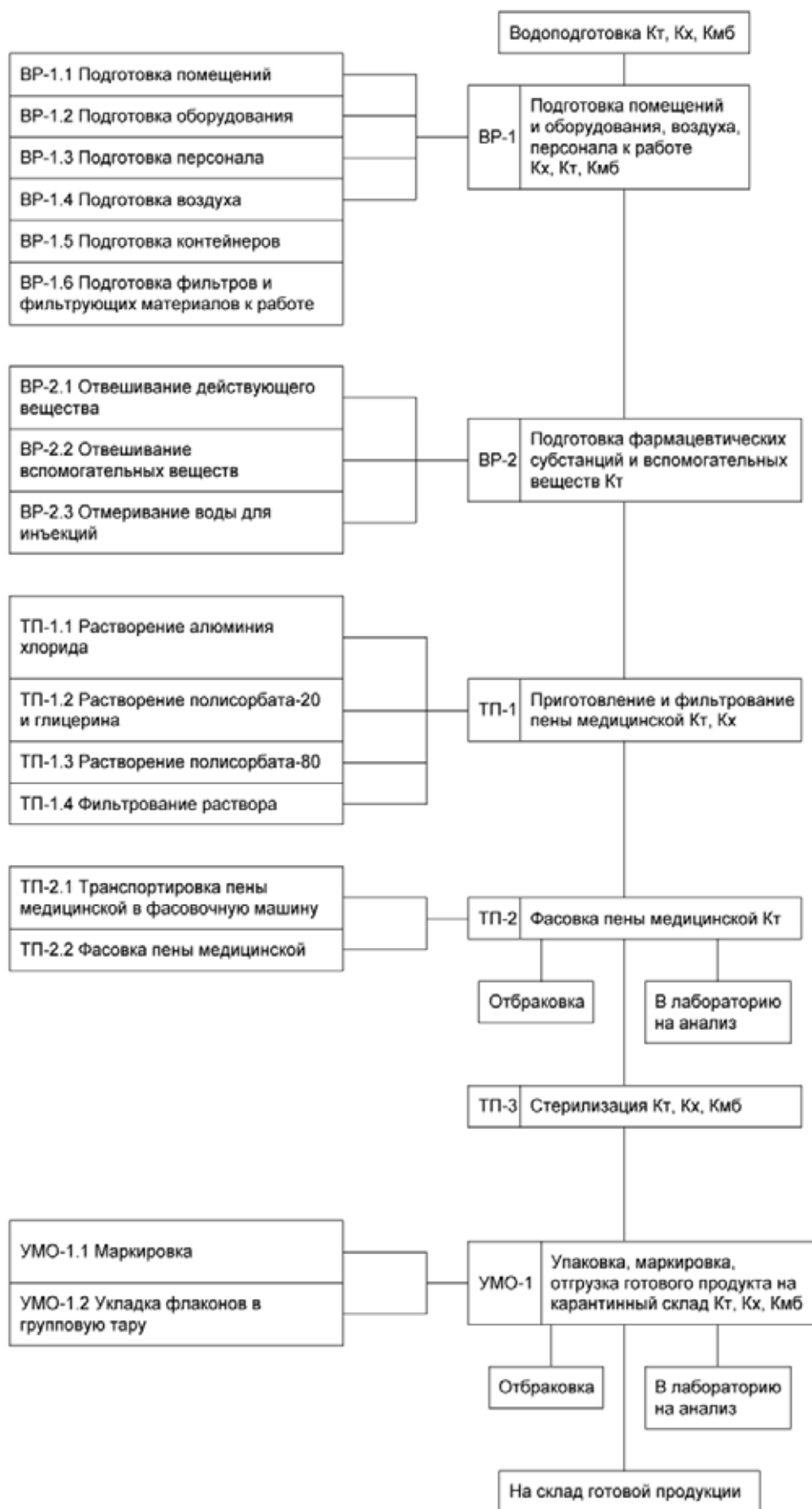


Рисунок 1. – Технологическая схема производства пены медицинской

Таблица 2. – Результаты оценки качества лабораторных и опытно-промышленных серий пены медицинской

Контролируемый показатель	Лабораторные серии			Опытно-промышленные серии		
	1	2	3	10524	20524	30524
Среднее количество алюминия хлорида, г в 100 мл раствора (n = 2)	9,51±0,01	9,52±0,02	9,52±0,02	9,74±0,06	9,76±0,09	9,78±0,27
pH	2,63	2,63	2,62	2,61	2,62	2,64
Описание	+	+	+	+	+	+
Подлинность	+	+	+	+	+	+

Сравнение опытно-промышленных и лабораторных серий раствора пены медицинской выявило, что все показатели качества соответствуют критериям приемлемости, указанным в спецификации, и статистически значимо не различаются ($p < 0,05$). При сравнении по показателям качества пены медицинской без стерили-

зации и со стерилизацией отклонений от допустимых пределов выявлено не было, статистически значимых различий определено также не было ($p < 0,05$). Результаты анализа показаны в таблице 3.

Результаты контроля качества пены медицинской в долгосрочном испытании в течение 3 месяцев показаны в таблице 4.

Таблица 3. – Результаты оценки качества пены медицинской без стерилизации и со стерилизацией

Контролируемый показатель	Серия пены медицинской	
	Без стерилизации (10524)	Со стерилизацией (10524)
Среднее количество алюминия хлорида, г в 100 мл раствора (n = 2)	9,65 ± 0,1	9,74 ± 0,06
pH	2,65	2,61
Описание	+	+
Подлинность	+	+

Таблица 4. – Результаты оценки качества пены медицинской в долгосрочном испытании

№ серии	Контролируемый показатель	0	3 месяца
10524	Среднее количество алюминия хлорида, г в 100 мл раствора (n = 2)	9,74 ± 0,06	9,83 ± 0,22
	pH	2,61	2,59
	Описание	+	+
	Подлинность	+	+
20524	Среднее количество алюминия хлорида, г в 100 мл раствора (n = 2)	9,76 ± 0,09	10,23 ± 0,16
	pH	2,62	2,64
	Описание	+	+
	Подлинность	+	+
30524	Среднее количество алюминия хлорида, г в 100 мл раствора (n = 2)	9,78 ± 0,27	9,99 ± 0,46
	pH	2,64	2,67
	Описание	+	+
	Подлинность	+	+

Установлено, что через 3 месяца хранения пены медицинской при температуре 25 °С все показатели качества находятся в пределах установленных критериев и значимые изменения отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе масштабирования производства пены медицинской были внесены изменения в технологический процесс, исходя из

аппаратных возможностей РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, на стадиях взвешивания фармацевтических субстанций, отмеривания растворителя, растворения алюминия хлорида и вспомогательных веществ, фильтрования, дозирования, упаковки, стерилизации. Адаптирована технология получения пены медицинской в условиях промышленного производства, разработана технологическая схема ее производства, получены 3 опытно-промышленные серии, образцы которых соответствуют критериям приемлемости, указанным в спецификации, и статистически значимо не отличаются от образцов лабораторных серий. Кроме того, определены критические точки производственного процесса: режим работы магнитной мешалки (необходим контроль для избежания пенообразования на поверхности раствора), растворение алюминия хлорида и растворение полисорбата-80 (продолжительные процессы, по истечении времени которых необходимо определять отсутствие в растворе частиц веществ), фасовка (технический контроль во избежание захвата пены на поверхности профильтрованного раствора).

В результате проделанной работы по изучению условий производства пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида было определено, что действующее и вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, необходимо растворять в воде для инъекций при температуре 50 °С и скорости вращения мешалки 100 оборотов в минуту. Такой режим перемешивания позволяет избежать повышенного пенообразования, негативно влияющего на процессы фильтрования и дозирования. Для растворения алюминия хлорида, содержащегося в лекарственном препарате в относительно большом количестве, в заданном режиме необходимо 5–7 мин, для полисорбата-20 и глицерина – 1–2 мин, для полисорбата-80 – 20–25 мин. Также установлено, что стерилизация, необходимая для применения пены медицинской при паренхиматозных кровотечениях, не влияет на качество лекарственного препарата – все показатели после нее соответствуют критериям приемлемости и значимо не отличаются от не простерилизованных образцов.

В долгосрочном исследовании в пер-

вой точке контроля (3 месяца) изменений внешнего вида пены медицинской обнаружено не было. В отношении показателей качества «Подлинность», «Количественное определение», «рН» были также получены удовлетворительные результаты. Долгосрочное исследование стабильности на данный момент продолжается.

SUMMARY

V. A. Malatok, S. E. Rzhessky
MANUFACTURE SCALING
AND STABILITY EVALUATION
OF MEDICATED HEMOSTATIC FOAM
BASED ON ALUMINUM CHLORIDE

One of the technology transfer stages from laboratory conditions to industrial manufacture is technology scaling and pilot batches manufacture. In the previous studies, we developed medicated foam based on aluminum chloride used to stop parenchymatous bleedings. The purpose of this work was to adapt the technology for medicated foam with hemostatic action based on aluminum chloride to the conditions of industrial manufacture, determine the critical points of this process as well as include for storage the samples from a pilot batch to evaluate the stability and expiration dates of the drug. In the course of the study, we made changes to the drug production technology based on the equipment capabilities of the State Institution "Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnology", on the basis of which 3 pilot batches of medicated foam were developed. Analysis of the obtained pilot batches showed that the transfer of the drug production technology from laboratory conditions to industrial manufacture did not affect the quality of the drug, all specification indicators were within their acceptance criteria. Critical points of the manufacture process were also determined: magnetic stirrer operation mode, aluminum chloride and polysorbate-80 dissolution and drug packaging. It was found that sterilization does not effect the quality of medicated hemostatic foam. It was determined that after 3 months of long-term testing, all drug quality indicators were within the established acceptance criteria, no significant changes were found in the samples. Long-term determination of drug stability is ongoing.

Keywords: aluminum chloride, medicated

foam, hemostatic drugs, quality control, stability, pilot series, manufacture scaling, critical points.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оригинальный алгоритм действий при подготовке нового лекарственного препарата производителем лекарственных средств. Стадия 2: Трансфер технологий / А. В. Басевич [и др.] // *Формулы фармации*. – 2021. – Т. 3, № 1. – С. 18–30.

2. Береговых, В. В. Перенос технологии при создании производства лекарственного препарата / В. В. Береговых, О. Р. Спицкий // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2013. – Т. 68, № 12. – С. 49–57.

3. Дыханов, А. А. Методологические аспекты трансфера технологий жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов / А. А. Дыханов // *Современная медицина*. – 2016. – № 2. – С. 7–9.

4. Waghmare, Y. S. The important role of technology transfer in pharmaceutical industry-a review / Y. S. Waghmare, S. P. Mahaparale // *World j. of pharmaceutical research*. – 2017. – Vol. 6, N 9. – P. 310–329.

5. Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство : ТКП 022-2012 (02041). – Введ. 01.03.13. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 53 с.

6. Молоток, В. А. Фармацевтическая разработка пены медицинской кровоостанавливающего действия / В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский // *Вестник фармации*. – 2021. – № 4. – С. 22–25.

7. Оценка специфической активности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида / В. А. Молоток [и др.] // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 63–68.

8. Требования к исследованию стабильности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]: решение Коллегии Евразийской экономич. комис., 30 июня 2020 г., № 86 // ЭТАЛОН: информ.-поисковая система. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Documents/9es10rsN6920180510.pdf>. – Дата доступа: 25.04.2024.

9. 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 здраво-

охранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1217 с.

10. Молоток, В. А. Разработка и валидация методик подтверждения подлинности катиона алюминия в пене медицинской [Электронный ресурс] / В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский // *Студенческая медицинская наука XXI века: XXIII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, 26-27 окт. 2023 г.* / ред. совет: А. В. Кузьменкова, Д. А. Мычко. – Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2023. – С. 290–294. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

REFERENCES

1. Basevich AV, Dziuba AS, Kaukhova IE, Tret'iakova AE, Sakharov VA. Original algorithm of actions in preparation of a new drug by a drug manufacturer. Stage 2: Technology transfer. *Formuly farmatsii*. 2021;3(1):18–30. doi: 10.17816/phf48535. (In Russ.)

2. Beregovykh VV, Spitskii OR. Transfer of technology in the creation of production of a medicinal product. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2013;68(12):49–57. doi: 10.15690/vramn.v68i12.860. (In Russ.)

3. Dykhanov AA. Methodological aspects of technology transfer of vital and essential drugs. *Sovremennaiia meditsina*. 2016;(2):7–9. (In Russ.)

4. WaghmareYS, Mahaparale SP. The important role of technology transfer in pharmaceutical industry-a review. *World J Pharm Res*. 2017;6(9):310–29. doi: 10.20959/wjpr20179-9271

5. Production of medicines. Procedure for development and launching of medicines into production : ТКП 022-2012 (02041). Vved 2013 Mart 1. *Minsk: M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus'*; 2012. 53 s. (In Russ.)

6. Molotok VA, Rzhеusskii SE. Pharmaceutical development of medical hemostatic foam. *Vestnik farmatsii*. 2021;(4):22–5. doi: 10.52540/2074-9457.2021.4.22. (In Russ.)

7. Molotok VA, Chernykh TF, Rzhеusskii SE, Kuz'mich AA, Nebyshinets DS. Evaluation of the specific activity of medical hemostatic foam based on aluminum chloride. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2024;23(3):63–8. doi: 10.22263/2312-4156.2024.3.63. (In Russ.)

8. Requirements for the study of stability of pharmaceutical substances and medicinal products of the Eurasian Economic Union [Elektronnyi resurs]: reshenie Kollegii Evraziiskoi ekonomich komis, 30 iunია 2020 g, № 86. ETALON: inform-poiskovaia sistema. Rezhim dostupa: <https://www.rceth.by/Documents/9es10rsN6920180510.pdf>. Data dostupa: 25.04.2024. (In Russ.)

9. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia 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. 1217 s. (In Russ.)

10. Molotok VA, Rzheusskii SE. Development and validation of methods for confirming the authenticity of aluminum cation in medical foam [Elektronnyi resurs]. V: Kuz'menkova AV, Mychko DA, redaktsionnyi sovet. Studencheskaia meditsinskaia nauka XXI veka [CD-ROM]: XXIII Mezhdunar nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh; 2023 Okt 26-27. Vitebsk,

RB: Vitebskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2023. s. 290–4. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра организации и экономики фармации,

тел. +375333104731,

e-mail: veronikanovitskaya1998@gmail.com,

Молоток В.А.

Поступила 01.04.2024 г.