

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА
ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ

**ГУМКА ЖУВАЛЬНА ЛІКУВАЛЬНА – АЛЬТЕРНАТИВНА СИСТЕМА
ДОСТАВКИ ЛІКІВ**

(Методичні рекомендації)

Київ 2019

**Установи-розробники: Національний фармацевтичний університет
МОЗ України**

УДК 615.453.8:664.144:615.014.2:615.07(072)

Укладачі:

Маслій Ю. С., к. фарм. н., доцент	+38(0572)67-88-52
Рубан О. А., д. фарм. н., професор	+38(0572)67-88-52

Рецензенти:

Гладух Є. В., доктор фармацевт. наук, професор кафедри технології фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету.

Грошовий Т. А., зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», доктор фармацевт. наук, професор.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
1. Характеристика гумки жувальної лікувальної як альтернативної лікарської форми для орального застосування.....	6
2. Методи отримання гумок жувальних лікувальних.....	9
3. Актуальність використання композиції <i>Health in gum</i> [®] при отриманні гумок жувальних лікувальних.....	12
4. Контроль якості гумок жувальних лікувальних	13
5. Застосування гумок жувальних лікувальних у профілактиці та лікуванні різних захворювань.....	13
ВИСНОВКИ.....	16
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	17

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ГЖЛ – гумка жувальна лікувальна

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ – Європейська фармакопея

ЛФ – лікарська форма

ВСТУП

В останні роки все більшої уваги заслуговують оральні системи доставки ліків. Причина, згідно якої оральний шлях набуває таку популярність, частково пов'язана з простотою і зручністю застосування. На сьогоднішній день гумка жувальна лікувальна (ГЖЛ) – це нова альтернативна тверда лікарська форма (ЛФ) для орального застосування, яка використовується для доставки великої кількості активних компонентів [3, 4, 6, 10-13].

Людина має звичку жувати жувальну гумку з давніх часів. Археологи знайшли в Північній Європі шматки доісторичної смоли з відбитками людських зубів, які датують VII-II тисячоліттям до нашої ери. Античні греки жували смолу мастикового дерева, індіанці – смолу хвойників, племена майя – чикле (сік гевеї) [5, 6, 11].

У наш час жувальна гумка – це частина повсякденного життя дуже великої кількості людей. Дана ЛФ прийнятна для будь-якої вікової групи – її застосовують і дорослі, і діти. За даними статистики близько 80% підлітків і молодих людей в нашій країні регулярно застосовують жувальну гумку [3, 5].

Незважаючи на широку поширеність жувальних гумок, протягом багатьох років ведуться суперечки про її шкоду і користь [4, 5]. Цьому сприяє, насамперед, вкрай мала кількість вітчизняних наукових досліджень, присвячених вивченню цієї лікарської форми.

Наведені методичні рекомендації видаються в Україні вперше й призначені для наукових і практичних працівників фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я, а також можуть бути використані як додатковий допоміжний інформаційний матеріал здобувачами вищої освіти другого (магістерського) і третього (освітньо-наукового) рівнів вищої освіти та слухачами підвищення кваліфікації вищих навчальних фармацевтичних закладів.

1. Характеристика гумки жувальної лікувальної як альтернативної лікарської форми для орального застосування

Перший патент на жувальну гумку був поданий в 1869 році, а перша гумка жувальна лікувальна була випущена в 1928 році [3, 6, 11, 13]. У 1991 році в Європейську Фармакопею введена монографія «Жувальні гумки, лікувальні», згідно з якою це “тверді препарати, що містять одну або декілька діючих речовин і основу, та призначені для жування, але не ковтання”. Після розчинення або диспергування активних речовин в слині, ГЖЛ призначені для місцевого лікування захворювань порожнини рота або системної доставки лікарського засобу шляхом проникнення крізь слизові оболонки рота або шлунково-кишкового тракту. ГЖЛ можуть бути покриті оболонкою, якщо їх вміст необхідно захистити від вологи і світла. Також в ЄФ 6.0 (розд. 2.9.25) наведена стаття з описом пристрою для дослідження вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з гумок жувальних лікувальних [9]. В даний час, Фармакопея США (USP USP32–NF27, Р. 3082) містить окрему статтю з дослідженнями якості жувальних гумок Nicotine Polacrilex Gum [16]. Стаття на цю ЛФ також введена у ДФУ [1], але на сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України вітчизняні препарати у формі гумок жувальних лікувальних, на жаль, відсутні, що пов'язано, насамперед, з відсутністю відповідної нормативної документації, яка контролює виробництво і якість препаратів у цій лікарській формі, та конкретних фармацевтичних розробок.

ГЖЛ має ряд переваг перед іншими оральними твердими лікарськими формами, а саме:

- ✓ інноваційний підхід і сучасність;
- ✓ краще сприйняття пацієнтом і більш приємний спосіб введення ліків (особливо для дітей);
- ✓ для застосування не потрібна вода, тобто можливе використання в будь-якому зручному для пацієнта місці;
- ✓ немає необхідності ковтати, що важливо для дітей і людей, що

мають проблеми з ковтанням ліків;

- ✓ забезпечення швидкого ефекту (як місцевого, так і системного);
- ✓ менші побічні ефекти та ін. [6, 10-14].

Крім АФІ, гумки жувальні лікувальні містять основу без смаку, що складається з натуральних або синтетичних еластомерів, і допоміжні речовини, такі як наповнювачі, пом'якшувачі, пластифікатори, підсолоджувачі, смакові добавки, ароматизатори, стабілізатори та барвники [3, 6, 10-13, 15]. Вид та кількість допоміжних речовин залежать від способу отримання гумки.

Основа жувальної гумки нерозчинна і не має поживної цінності. Вона дозволяє гумкам легко розм'якшуватися при температурі порожнини рота і довго жуватися з поступовим вивільненням активних і допоміжних речовин, не втрачаючи при цьому маси при ковтанні слини. Еластомери, відповідно, забезпечують еластичність і контролюють липкість текстури жувальної гумки. В ідеалі гумову основу складає сік дерев-каучуконосів, який під дією кислоти або виварювання перетворюється в м'яку, але досить пружну масу. В якості природних еластомерів можуть також використовуватися природні каучуки, такі як згущений або незгущений латекс, гваюла, а також природні смоли, такі як Chile gum, Nispero, Gutta hang kang, Rosidinha (rosadinha), Jelutong, Leche caspi (sorva), Perillo, Niger gutta, а також їх поєднання. Проте останнім часом для масового виробництва ГЖЛ в якості основи використовують синтетичні каучуки, зокрема, ізопреновий і бутадієновий каучуки, поліізобутилен (бутилкаучук), сополімер вінілацетату з етиленом [3, 6, 10-13, 15].

З метою отримання бажаних текстур і консистентних властивостей ГЖЛ, а також оптимізації жувальної здатності й тактильних відчуттів від гумки у роті у її склад можуть бути введені:

- пом'якшувачі (терпієнові смоли (полімери α -пінену і β -пінену), гідрогенізовані, димерізовані або полімеризовані смоли та ін.);
- пластифікатори (гліцерин, натуральні і синтетичні воски, гідрогенізовані рослинні олії, кукурудзяний сироп, гідрогенізовані

гідролізати крохмалю, пропіленгліколь, ланолін, пальмітинова кислота, олеїнова кислота та ін.);

- емульгатори (моноефіри гліцерину зі стеариновою кислотою, лецитин, моногліцериди і дигліцериди жирних кислот, моноефіри пропіленгліколю зі стеариновою кислотою, їх суміші та ін.) [3, 6, 10-13, 15].

Для забезпечення бажаної солодкості ГЖЛ необхідним є застосування підсолоджувачів, до яких відносяться: водорозчинні підсолоджувачі (ксилоза, рибулоза, глюкоза, манноза, галактоза, сахароза, фруктоза, мальтоза, монеллін, цукрові спирти, такі як сорбіт, маніт та ін.), водорозчинні штучні підсолоджувачі (натрієві або кальцієві солі сахарину, солі цикламати та ін.), підсолоджувачі на основі дипептидів (аспартам, алітам та ін.), хлоровані похідні звичайного цукру (сукралоза), підсолоджувачі на основі протеїну (тауматин I і II). Підсолоджувачі можна розділити на ті, що мають тільки підсолоджувальний ефект (наприклад, сахароза, лактоза, фруктоза, сорбіт, малтїт та ін.), і ті, що крім підсолоджувальної дії, мають заявлений стоматологічний ефект (ксилїт). Ряд цукрозамінників, що входять до складу жувальних гумок, мають бактерицидну дію, посилюючи протикаріозний і протизапальний ефект в порожнині рота. У стоматологічній жувальній гумці використовуються підсолоджувачі некаріозного характеру, що означає їх ферментацію в кислоту бактеріями зубного нальоту або в дуже незначній мірі, або ферментації не відбувається зовсім. Ксилїт має схожий з цукром підсолоджувальний ефект, але не може ферментуватися бактеріями зубного нальоту. Цим він відрізняється від таких схильних до швидкого бродіння вуглеводів, як сахароза, лактоза і фруктоза. Більш того, ксилїт здатний гальмувати розмноження бактерій [3, 6, 10-13, 15].

Для підвищення споживчих властивостей в жувальну гумку додають смакові добавки і ароматизатори, до яких відносяться ефірні олії (цитрусові олії, фруктові есенції, олія перцевої та кучерявої м'яти, олія гвоздики та ін.) і синтетичні ароматизатори. Найвідоміший з ароматичних складових жувальної

гумки – це ментол (2-(2-пропіл)-5-метил-1-циклогексанол) [3, 6, 10-13, 15].

Відповідного кольору жувальним гумкам надають барвники: діоксид титану, що забезпечує сніжно-білий колір гумової маси, харчові барвники натуральні та синтетичні, які дозволені для застосування в харчовій промисловості, лікарських препаратах і косметичці [3, 6, 10-13, 15].

Для запобігання можливості росту мікроорганізмів в жувальну гумку можуть додаватися консерванти чи антиоксиданти: бутильований гідрокситолуол, бутильований гідроксианізол, пропілгалат, бензоати та ін. [3, 6, 10-13, 15].

Для забезпечення необхідної текстури, поліпшення жувальної здатності, а також додання відповідного розміру і маси гумки з низьким вмістом АФІ до складу жувальних гумок вводяться текстуруючі агенти або наповнювачі: карбонати кальцію і магнію, оксид і гідроксид алюмінію, тальк, силікат алюмінію та ін. [3, 6, 10-13, 15].

2. Методи отримання гумок жувальних лікувальних

Методи, що використовуються для виготовлення жувальної гумки, можуть бути класифіковані на три основні класи, а саме [6, 10-15]:

1. Звичайний / традиційний метод (метод плавлення).
2. Метод заморожування, подрібнення і таблетування.
3. Метод прямого пресування.

Традиційний метод полягає в попередньому розплавленні жувальної основи (ізопреновий і бутадієновий каучуки, поліізобутилен (бутилкаучук), сополімер вінілацетату з етиленом та ін.) і подальшому змішуванні з необхідними активними і допоміжними речовинами. Отримана суміш потім передається через серію валків для отримання тонкої широкої стрічки. Під час цього процесу шар подрібненого цукру або замінників цукру додають в жувальну гумку з метою покращення смаку і запобігання прилипання. У ретельно контрольованому приміщенні, жувальна гумка охолоджується протягом 48 годин, після чого її розрізають до бажаного розміру і

охолоджують при необхідній температурі та вологості. Якщо необхідно, для отримання бажаного товарного вигляду продукту, ЛЖГ додатково обробляють (покриття оболонкою, глянсування та ін.).

Однак, цей метод має ряд недоліків: підвищена температура, яка використовується при плавленні, обмежує використання даного методу для термолабільних інгредієнтів; плавлення і перемішування високов'язкої жувальної маси призводить до складності в контролюванні точності та однорідності дозування препарату; виникає ризик надання неточної форми, розміру або ваги лікарській формі; сама технологія через складність використовуваного обладнання (екструзійних і прокатних ліній) і пристроїв, пов'язаних з переробкою гарячого розплаву та його охолодження не так легко адаптується у промислових умовах, необхідних для виробництва фармацевтичної продукції. Крім того, з такої композиції важко сформувати таблетку жувальної гумки через її вологовміст (2-8%); при подрібненні та таблетуванні суміш буде прилипати до лопатей та прес-інструменту й важко пресуватися [6, 10-15].

Метод заморожування (охолодження), подрібнення і таблетування був розроблений з метою зниження вмісту води та часткового усунення проблем, притаманних традиційному способу.

У цьому методі основу жувальної гумки охолоджують до температури, при якій композиція стає досить крихкою і залишається ламкою в ході наступної стадії подрібнення без адгезії до подрібнюючого пристрою. Температура, необхідна для охолодження, частково визначається складом жувальної гумки. Як правило, температура охолодженої суміші становить близько -15°C або нижче. В якості холодоагентів використовують рідкий азот, вуглеводень, переважним є використання твердого діоксиду вуглецю, здатного забезпечити низькі температури (до $-78,5^{\circ}\text{C}$). При цьому він легко сублимує суміші, не поглинається композицією жувальної гумки та не взаємодіє з пристроєм.

З метою полегшення охолодження, подрібнення і для досягнення

бажаних властивостей жувальної гумки до композиції можуть бути додані деякі допоміжні речовини, напр., агент, що запобігає злипанню. Для цього осаджений діоксид кремнію можна змішати з композицією жувальної гумки і твердим діоксидом вуглецю перед подрібненням. Це попереджує агрегацію подрібнених частинок жувальних гумок.

Після подрібнення композиції в порошок, холодоагент видаляють шляхом випаровування охолоджуючої рідини. Після цього порошок змішують у відповідному змішувачі (сигма млин, високошвидкісний змішувач або апарат псевдозрідженого шару) з іншими інгредієнтами. Отриману суміш передають на стадію пресування, яке може бути виконано звичайним способом за допомогою пуансонів на таблетковій машині.

Однак і цей метод має ряд недоліків: занадто велика кількість використовуваного обладнання; необхідний ретельний контроль за вологістю в процесі виробництва [6, 10-15].

Виробничий процес може бути прискорений, а вищеперераховані недоліки виключені при використанні композицій для отримання жувальних гумок методом прямого пресування *Pharmagum*[®] (SPI Pharma, США) і *Health in gum*[®] (Cafosa, Іспанія) [14]. Ці композиції виробляються в умовах GMP з дотриманням харчових хімічних специфікацій, «вважаються повністю безпечними» (GRAS) і регулюються FDA title 21 CFR розд. 172.615 [7, 8]. Жувальна гумка, отримана за допомогою цих композицій, може бути безпосередньо спресована на звичайній таблетковій машині, яка дозволяє швидко та доступне за ціною отримання ГЖЛ. А через відсутність застосування високих температур, цей метод підходить для термолабільних та чутливих до вологи АФІ.

3. Актуальність використання композиції *Health in gum*[®] при отриманні гумок жувальних лікувальних

В останні роки широкого розповсюдження набула саме композиція *Health in gum*[®] (HiG), перевагами якої є, перш за все, гомогенність і простота

виготовлення, тому що працювати з окремо взятою еластичною основою складно, і це вимагає додаткового обладнання. Композиція HiG хімічно представляє собою суміш поліолів (сорбіту / ксиліту / маніту) або цукрів з жувальними основами (еластомерами), пластифікаторами і антизлежувальними агентами. В залежності від відсоткового вмісту еластичної основи та виду поліолів, що входять до композиції, випускаються 3 типи Health in gum[®]: HiG марки PWD-01, HiG марки PWD-03, HiG марки PWD-04 (табл. 1) [7, 8].

Таблиця 1

Типи та склади композицій Health in Gum[®]

Тип	% еластичної основи	Поліоли	Примітки
HiG PWD-01	25	Сорбіт + Ксиліт	Універсальна, найбільш прийнятна за ціною
HiG PWD- 03	30	Сорбіт + ксиліт + маніт	Покращений сенсорний профіль
HiG PWD- 04	35	Ізомальт + сорбіт	Для субстанцій, чутливих до вологи. Підходить для пробіотиків.

Отримання жувальних гумок з HiG полягає в змішуванні даної композиції, активного інгредієнта і смакових добавок у змішувачі, після додавання антизлежувального агента і лубриканта отриману масу відправляють на пряме пресування. Якщо необхідно, для захисту від вологи і надання додаткових зовнішніх характеристик готовий продукт можна покрити плівковою або цукровою оболонкою [7, 8, 14].

Гумки жувальні лікувальні, виготовлені з допомогою композиції *Health in gum*, за зовнішнім виглядом схожі на таблетки і забезпечують більш швидке вивільнення лікарських речовин, ніж отримані ГЖЛ традиційними методами, внаслідок більш слабого зв'язування АФІ з жувальною основою.

4. Контроль якості гумок жувальних лікувальних

Контроль якості ГЖЛ практично не відрізняється від таблеток:

- органолептичний контроль (зовнішній вигляд, запах, смак та ін.);
- фізико-хімічний (форма, розмір);
- технологічний (однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, однорідність дозованих одиниць, механічна міцність);
- біофармацевтичний (вивільнення АФІ з ГЖЛ та визначення їх кількісного вмісту);
- мікробіологічний;
- біологічний [6, 11-13].

5. Застосування гумок жувальних лікувальних у профілактиці та лікуванні різних захворювань

Гумки жувальні лікувальні, завдяки своїм властивостям перебувати в ротовій порожнині тривалий час, можуть використовуватися для доставки стоматологічних препаратів в якості альтернативи зубним пастам і засобам для полоскання рота, а активний агент, включений до їх складу, може проявляти стійку і поліпшену доставку у ротовій порожнині.

Взагалі дантисти з самого початку повального жування висували найрізноманітніші ідеї щодо користі і шкоди гумки. Вони рекомендують не використовувати жувальну гумку безконтрольно, воно повинно бути дозовано і в межах норми – не більш 2-3 разів на день відразу після прийому їжі не більше 10 хвилин [3, 14].

ГЖЛ як стоматологічна лікарська форма має ряд переваг:

- освіжає дихання;
- при жуванні збільшується слиновиділення і посилюється система слинних буферів, що нейтралізує кислотну атаку і збільшує виробництво зубної біоплівки, а це, у свою чергу, сприятиме ремінералізації, очищенню зубів і

зниженню ризику виникнення карієсу;

- слиновиділення сприяє зволоженню порожнини рота, що є профілактикою та лікуванням ксеростомії;
- жування сприяє розвитку жувального апарату – м'язи отримують рівномірне, збалансоване навантаження на зуби і ясна в силу пластичних і фізико-механічних властивостей самої жувальної гумки;
- масаж ясен, що сприяє кращому кровопостачанню і мікроциркуляції тканин пародонта, в деякій мірі є профілактикою пародонтозу;
- вірно підібрані активні інгредієнти в складі даної лікарської форми надають відповідну лікувально-профілактичну дію на тверді тканини зубів, тканини пародонту і слизову [3, 6, 10-13, 15].

Крім того, після їжі, у людей, які страждають печією, жувальна гумка сприяє купіруванню її симптомів. Слина, що виділяється і має лужну реакцію, ковтається. Кислий вміст нижньої третини стравоходу нейтралізується. При цьому постійне надходження слини забезпечує очищення нижньої третини стравоходу та сприяє поліпшенню процесу травлення [6, 10].

Існує думка, що жувальна гумка допомагає швидше відновлюватися після операцій на товстому кишечнику. Це відбувається завдяки активації гормонів травної системи під час жування. Так, у Великобританії при лікуванні пацієнтів після операцій на кишечнику рекомендують жувати гумку по 30 хвилин вранці, в обід і ввечері. Це допомагає хворим швидше повернутися до споживання звичайної їжі і скорочує післяопераційний період. Така дія жувальної гумки пояснюється тим, що при жуванні рефлекторно стимулюється секреторна і моторна активність кишечника [13].

Крім цього, американськими вченими було доведено, що жувальна гумка прискорює обмін речовин на цілих 19 % та сприяє процесу схуднення. Також вона сприяє зниженню апетиту – жування стимулює нервові закінчення, які передають сигнал мозковій області, що відповідає за ситість [6, 10-13].

Про вплив жувальної гумки на пам'ять ведуться активні суперечки. Так,

психологи з Англії встановили, що гумка погіршує короткочасну пам'ять, яка потрібна для миттєвого орієнтування. На думку вчених, під впливом монотонного неусвідомленого руху людина стає більш розсіяною. Але вчені з Університету Ньюкасла (США) вважають, що при жуванні підвищується активність відділів мозку, що відповідають за пам'ять, збільшується виробітка інсуліну і частота серцевих скорочень, а значить, людина починає набагато краще мислити. До такого ж висновку прийшли японські дослідники: під час їх експерименту процес жування зменшив час, який був потрібен випробуванним на виконання завдань – ті, що жували гумку справлялися з ними на 10 % швидше, ніж ті, хто гумку не жував [6].

Англійські вчені з нортумбрійського університету довели, що жувальна гумка також є хорошим засобом при стресі. Це пояснюється тим, що в процесі жування людина відчуває відчуття задоволеності та заспокоєння. Стрес при спілкуванні був на 30% коротше у тих, хто жував гумку, в порівнянні з тими, хто цього не робив.

Отже, на сьогоднішній день, на світовому фармацевтичному ринку наявні наступні ГЖЛ: нікотинові (проти куріння), енергетичні, вітамінні, офтальмологічні, від морської хвороби, від застуди та кашлю, для покращення травлення, для контролю ваги, по догляду за ротовою порожниною та ін. [6, 10-13, 15] Але на даний час вітчизняні підприємства не виробляють препарати у формі гумок жувальних лікувальних, а в аптеках України наявні лише нікотинові жувальні гумки «Nicorette® Nicotine Gum» (Johnson & Johnson, США) та дитячі гумки з вітамінами і мінералами «Solaray®» (Nutraceutical Corporation, США) [2, 4].

ВИСНОВКИ

На сьогоднішній день актуальність використання лікувальних жувальних гумок у різних галузях медицини доведена багатьма дослідженнями, проведеними в світі, але вкрай мала кількість вітчизняних наукових досліджень присвячена вивченню даної лікарської форми.

ГЖЛ, які вже знайшли своє широке застосування в європейських країнах та США, на жаль не виробляються фармацевтичною промисловістю України. Разом з тим, їх використання може значно полегшити проведення профілактичної роботи серед населення для попередження багатьох захворювань та бути ефективним лікувальним засобом для підтримки здоров'я і гарного самопочуття.

Отже, на наш погляд створення гумок жувальних лікувальних є перспективним напрямком фармацевтичної технології, а використання композиції *Health in gum*[®] забезпечить легке та швидке їх отримання без використання складного технологічного обладнання, що, своєю чергою, зробить цю лікарську форму більш економічно доступною для широких верств населення.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Компендиум: лекарственные препараты. URL: <http://compendium.com.ua>.
3. Маслій Ю. С. Жувальна гумка – оптимальна лікарська форма для профілактики та лікування стоматологічних захворювань / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, кн. 4. – С. 504–511.
4. Маслій Ю. С. Маркетинговий аналіз асортименту лікувальних жувальних гумок на сучасному фармацевтичному ринку / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан, А. Б. Ольховська // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2017. – Вип. 27. – С. 286–298.
5. Эрлихман В. Жевать всегда, жевать везде // Gala Биография. – 2009. – № 5. – С. 71–80.
6. Aslani A. Medicated chewing gum, a novel drug delivery system / A. Aslani, F. Rostami // J Res Med Sci. – 2015. – Vol. 20 (4). – P. 403–411.
7. Belmar J. Eye on Excipients. Health in Gum by Cafosa, Barcelona, Spain / J. Belmar, M. Ribé // As appeared in *Tablets & Capsules*. – January 2013 (www.tabletscapsulea.com).
8. Cafosa Health Решения на базе жевательной резинки для здоровья и хорошего самочувствия (www.cafosa.com or www.healthgum.com).
9. General Monograph on Dosage Forms. Chewing gums, Medicated. In European Pharmacopoeia, 6th ed.; European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe: Strasbourg, France, 2008. – P. 719.
10. Medicated chewing gum – a 21st century drug delivery system / G. Gadhavi, B. N. Patel, D. M. Patel, C. N. Patel // Int. J. Pharm. Sci. Res. – 2011. –

Vol. 2 (8). – P. 61–74.

11. Medicated chewing gum – a novel drug delivery for systematic and targeted drug delivery system / K. Ezhumalai et al. // *International Journal of Pharmacy and Technology*. – 2011. – Vol. 3, No. 1. – P. 725–744.

12. Pramod Kumar Biswal. An updated review on medicated chewing gum / Kumar Biswal Pramod, Kumar Anant // *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*. – 2013 Apr-Jun. – Vol. 2 (2). – P. 2277–4688.

13. Ritesh Kumar. Medicated Chewing Gum – A Novel Drug Delivery System: An Updated Review / Ritesh Kumar, Pavitra Solanki, Amrish Chandra // *American Journal of Advanced Drug Delivery*. – 2014. – Vol. 2 (3). – P. 434–450.

14. Ruban O. A. Technological peculiarities for obtaining of medicated chewing gums / O. A. Ruban, Ju. S. Masliy // *News of pharmacy*. – 2014. – Vol. 4, No 80. – P. 32–34.

15. Sabera Khatun. Medicated chewing gum: An unconventional drug delivery system / Sabera Khatun, Kumar Bishwajit Sutradhar // *International Current Pharmaceutical Journal*. – 2012. – Vol. 1 (4). – P. 86–91.

16. United States Pharmacopeia and National Formulary USP 30–NF 25; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 2007. – P. 2751.