

УДК 615.453

ЖЕВАТЕЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕЗИНКА КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ (ОБЗОР)

Н.Л. Соловьёва¹, М.С. Сокурёнок^{1,2*}

Резюме. Жевательные лекарственные резинки (ЖЛР) являются альтернативой твердым лекарственным формам для перорального применения. В Фармакопее США представлена статья на никотинсодержащую жевательную резинку. Монография этой лекарственной формы имеется в Белорусской и Европейской Фармакопеех. В статье представлен анализ литературы о применении ЖЛР в качестве системы доставки лекарств, о вспомогательных веществах для изготовления ЖЛР, а также рассмотрены схемы производства лекарственных жевательных резинок и оценка их качества.

Ключевые слова: жевательная лекарственная резинка, система доставки лекарств, биодоступность, технология получения жевательной лекарственной резинки, тест «Растворение» для жевательной лекарственной резинки.

MEDICINAL CHEWING GUM AS A PROMISING DRUG DELIVERY SYSTEM (REVIEW)

N.L. Solovieva¹, M.S. Sokurenko^{1,2*}

Abstract. Medicated chewing gum (MCG) are an alternative to solid dosage forms for oral use. In the Pharmacopoeia of the United States submitted an article on chewing gum of nicotine. A monograph of this drug form is available in Belarusian and European Pharmacopoeias. The article presents the analysis of the literature on the use MCG as delivery system of drugs, excipients for the manufacture of MCG, as well as the schemes for the production of medicinal chewing gum and tests of their quality.

Keywords: medicated chewing gum, delivery system of drugs, bioavailability, manufacturing technology of medicated chewing gum, method Dissolution test for medicated chewing gums.

1 – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8.

2 – ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

2 – Scientific Research Institute of Nutrition, 2/14, Ustinskiy proezd, Moscow, 109240, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: sokmary@mail.ru

Тел.: 8 (495) 698 53 60

ВВЕДЕНИЕ

Правильно подобранная система доставки лекарственного средства (ЛС) имеет решающее значение в лечении заболеваний. В качестве доставки ЛС жевательная лекарственная резинка (ЖЛР) имеет ряд преимуществ. В первую очередь это связано с тем, что многие ЛС метаболизируются в кишечнике и печени, а применение их в форме ЖЛР позволяет избежать эффекта первого прохода, при котором лекарственные препараты претерпевают изменения до попадания в системный кровоток [1]. Это позволяет осуществить более быструю доставку и лучшую биодоступность ЛС, а также позволяет назначать его в составе жевательной резинки в меньшей дозе, чем в составе других пероральных форм [2]. История успеха никотиновой жевательной резинки в 1980-х годах привела к общему признанию жевательной резинки в качестве системы доставки лекарственных препаратов [3]. Всасывание через слизистую оболочку полости рта может также привести к

более быстрому началу действия вещества, поскольку богатое кровоснабжение слизистой полости рта способствует прямому поступлению веществ в системный кровоток [4, 5].

Использование ЛС в форме ЖЛР позволяет повысить биодоступность для плохо растворимых лекарственных средств путем облегчения их солюбилизации в слюне перед глотанием [6, 42]. Преимущества ЖЛР очевидны: они находят применение при локальной доставке ЛС, при лечении воспалительных заболеваний слизистой ротовой полости, снижая риск раздражения слизистой оболочки желудка и др. Для лечения заболеваний полости рта важно достигнуть терапевтического уровня концентрации ЛС в слюне, для этого были разработаны различные лекарственные формы, такие как оральный гель и ополаскиватели для полости рта. Жевательная резинка как лекарственная форма является перспективной для лечения заболеваний ротовой области: действующие вещества высвобождаются во время жевания, обеспечивая высокий уровень действующего

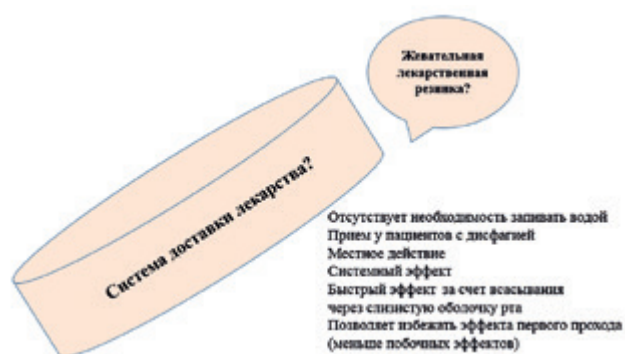


Рисунок 1. ЖЛР как система доставки лекарств

щего вещества для получения местного эффекта в полости рта [7].

Прием ЛС в виде ЖЛР является предпочтительным для детей и подростков из-за ее привлекательных вкусов и внешнего вида [8]. Эмпирические данные показывают, что люди, жующие жевательную резинку, более бодры и внимательны, жевание резинки снимает напряжение [9].

ЖЛР описывается в Европейской Фармакопее как твердая дозированная форма с основой, состоящей главным образом из резины, предназначенная для жевания, но не проглатывания [10]. ЖЛР может содержать одно или несколько активных субстанций, которые высвобождаются при жевании. В результате растворения или диспергирования активных соединений в слюне ЖЛР может быть использована для лечения заболеваний полости рта, а также оказывать лечебное действие за счет системной доставки через слизистую ротовой полости или желудочно-кишечный тракт.

К недостаткам ЖЛР следует отнести уменьшение дозировки ЛС при жевании вследствие разбавления слюной, различные профили высвобождения ЛС из-за различий в стиле жевания, аллергические реакции на подсластители, напряжение в челюстях, которое может вызвать расстройство височно-нижнечелюстного сустава, также ее не рекомендуют давать маленьким детям [11–14]. Примеры использования ЛС в форме ЖЛР представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Лекарственные средства в форме ЖЛР

	Показания к применению	Лекарственное средство
1	Укачивание (морская болезнь)	Дифенгидрамин [15] Дименгидрилат [16] Имбирь [17]
2	Болеутоляющее	Аспирин [18]
3	Противогрибковое	Миконазол [19]
4	Отказ от курения	Никотин [3, 20]
5	Антибактериальное	Хлоргексидин [21,22]

ЖЛР представляет собой смесь активной фармацевтической субстанции и жевательной основы (вспомогательных компонентов), которая делится на две части – растворимую и нерастворимую (гуммиоснова). Перечень вспомогательных веществ представлен в таблице 2.

Часть жевательной основы, которая не растворяется при жевании, представлена смесью натуральных смол, латекса, пчелиного воска и других веществ [29].

Эластомеры представляют собой полимеры с высокой эластичностью, что делает ЖЛР гибкой в отношении разрыва или трещин. Природные и синтетические эластомеры представляют собой два различных типа материалов. Эластомеры обеспечивают резинистость, когезивные свойства гуммиосновы, которые варьируют в зависимости от химической структуры ингредиентов и их взаимодействия с другими ингредиентами [8, 30, 31]. Эмульгаторы предназначены для создания однородных эмульсий из несмешивающихся, нерастворимых веществ, а также придают жевательной резинке пластичность [8, 30, 32, 33]. Пластификаторы делают текстуру жевательной резинки пластичной, уменьшают хрупкость [8, 24, 33]. Пластификаторы эластомеров меняют плотность основы жевательной резинки. Текстуризаторы обеспечивают необходимую текстуру и облегчают смешивание компонентов и другие этапы обработки [8, 24, 33]. Резина, используемая в производстве жевательных резинок, применяется как в качестве эластомерного пластификатора, так и в качестве связующего агента между эластомерами и текстуризаторами [8, 24, 33]. Подсластители обеспечивают сладкий, приятный вкус. Жидкие подсластители, такие как кукурузный сироп, гидрогенизированный крахмал, сорбит, играют роль влагоудерживающего агента, обеспечивая свежесть жевательной резинки. Они также выступают в качестве пластификатора, смягчающего или связующего агента. Интенсивные искусственные подсластители также обеспечивают сладость, и они менее калорийны [8, 24, 25]. Ароматизирующие агенты обеспечивают аромат и могут выступать в качестве средств, маскирующих вкус горьких ЛС [8, 25]. Красители придают необходимый цвет жевательной резинке [8]. Антиоксиданты предотвращают рост микроорганизмов путем ингибирования окисления [8, 24]. Для снижения адгезии компонентов гуммиосновы в состав массы жевательной резинки вводят вспомогательные вещества, которые предотвращают слипание компонентов, снижают разрушение жевательной резинки при жевании и прилипание к зубам [34, 35]. Для улучшения сыпучести при таблетировании в состав вводят лубриканты, которые препятствуют слеживанию смеси, а также обеспечивают регидратацию жевательной резинки [25, 36, 37].

Таблица 2.

Вспомогательные вещества в производстве
жевательной резинки [23–28]

	Наименование вспомогательных веществ	Примеры
1	Подсластители сахара	Сахароза, декстроза, мальтоза, декстрин, фруктоза, кукурузный сироп
2	Заменители сахара	Сорбитол, маннитол, мальтитол
3	Синтетические некалорийные сахарозаменители	Сукралоза, аспартам, сахарин, калия ацесульфам
4	Ароматизаторы	Эссенциальные масла, синтетические ароматизаторы, смеси (масло цитрусовых, фруктовые эссенции, мятное, гвоздичное, анисовое масла)
5	Пластификаторы	Глицерин, лецитин, сорбитол, гидрогенизированные крахмалы, кукурузный сироп, масло какао, жирные кислоты (пальмитиновая, стеариновая и др), глицерина моностеарат, глицерина триацетат
6	Эмульгаторы	Моно-, ди-, тристеарила ацетаты и др.
7	Красители	Натуральные экстракты овощей и фруктов, титана оксид
8	Антиоксиданты	Аскорбиновая кислота, токоферол, бутилгидрокситолуол
9	Вещества, препятствующие слипанию	альфа-целлюлоза, растительные белки, мальтодекстрин
10	Антислеживающие агенты	Кремния диоксид, стеараты магния, кальция
11	Натуральные (природные) эластомеры	Копченый или жидкий латекс и гваюла, натуральные смолы, такие как желутонг (jelutong), лечи каспи (lechi caspi), перилло (perillo), сорва (sorva), массарандуба балата (massaranduba balata), шоколадная массарандуба (massaranduba chocolate), нисперо (nispero), розидинха (rosidinha), чикл (chicle), гуттаперча (gutta percha), гутта-катаиу (gutta kataiu), нигергутта (nigergutta), туну (tunu), чилт (chilte), чикуибул (chiquibul), гуттахангканг (gutta hang kang)
12	Синтетические эластомеры	Полиизобутилен, изобутилен-изопреновые сополимеры (бутилкаучук), обычные стирол-бутадиеновые сополимеры, полиизопрен и их комбинации
13	Эластомерные пластификаторы	Терпеновые смолы, производные альфа-пинена, бета-пинена и/или d-лимонена. Глицерин и пентаэритритоловые эфиры канифолей и модифицированные канифоли, такие как гидрогенизированные, димеризированные и полимеризованные канифоли
14	Текстураторы	Магния и кальция карбонаты, титана оксид, тальк, полимеры целлюлозы, моно- ди-, трифосфаты кальция

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЖЛР

Существует несколько способов получения жевательной резинки.

Метод плавления предполагает расплавление основы жевательной резинки при температуре около 60 °С, а затем введение других ингредиентов, таких как сахар, глицерин, подсластители, ароматизаторы, которые добавляют при перемешивании при 40 °С с последующим охлаждением и формированием пластин жевательной резинки в соответствии с заданными размерами [25, 38]. Следует отметить: данный метод ограничивает применение термолабильных фармацевтических субстанций, что связано с повышенной температурой, используемой при плавлении латексных компонентов. Получение высоковязкой массы и введение в нее лекарственного препарата может привести к нарушению точности дозирования. Также данная технология требует особых условий производства, что приводит к удорожанию процесса получения ЖЛР.

Другой метод получения жевательной резинки заключается в том, что гуммиоснову охлаждают до температуры, при которой она становится достаточно хрупкой и ломкой и сохраняется таковой в течение последующей стадии измельчения. Температура, необходимая для охлаждения, частично определяется составом гуммиосновой и легко определяется эмпирически путем наблюдения свойств охлаждаемой композиции жевательной резинки. Как правило, температура охлаждаемой смеси около –15 °С или ниже. Среди различных охлаждающих жидкостей, таких как жидкий азот, использование твердого диоксида углерода (сухой лед) является предпочтительным, поскольку он может дать низкие температуры, такие как –78,5 °С, легко возгоняется при нагревании смеси, не поглощается в композиции жевательной резинки и не оставляет каких-либо остатков, которые могут быть нежелательными или потенциально опасными. Охлажденный состав затем измельчают до получения мельчайших частиц. Вспомогательные вещества, улучшающие технологические свойства массы, и активные субстанции вводят после удаления охлаждающего агента, смесь таблетуют в соответствии с заданными параметрами [25].

Метод прямого прессования является предпочтительным по отношению к другим технологиям, поскольку он подразумевает смешение готовых вспомогательных веществ и активных фармацевтических субстанций без вспомогательных технологических процессов, таких как нагревание, измельчение, грануляция. Кроме того, он позволяет использовать термолабильные субстанции и субстанции, склонные к гидролизу. В настоящее время на рынке имеются готовые смеси для производства

жевательных резинок. В этом случае технология получения ЖЛР заключается в перемешивании готовой основы, состоящей из вспомогательных веществ и активной субстанции.

Как и в каждом технологическом процессе, в данной технологии имеются свои тонкости и особенности, заключающиеся в правильном подборе лубрикантов, ароматизаторов, подсластителей, способов их введения, а также условий и параметров таблетирования. На рынке представлены готовые смеси для производства жевательных резинок методом прямого прессования Pharmagum® (SPI Pharma, США) [39] и Health in gum® (Cafosa, Испания) [40]. С химической точки зрения это смесь полиолов (сорбита/ксилита/маннитола) и сахара с резиновой основой, пластификаторами и другими добавками, улучшающими технологические свойства смеси. Они хорошо подходят для производства жевательных резинок с активными субстанциями, чувствительными к температуре или гидролизу.

В Государственной фармакопее XIII издания отсутствует статья о жевательной лекарственной резинке. Она упоминается только в перечне лекарственных форм, относящихся к мягким формам. В Европейской Фармакопее [7] и Белорусской Фармакопее [41] даётся определение этой лекарственной формы и описаны

показатели качества, которым должна соответствовать жевательная лекарственная резинка (однородность массы, однородность дозирования, однородность содержания, испытание «Растворение», которое проводят на аппарате типа «Жевательная машина» (Chewing Machine) [10]) (рисунок 2).

Испытание проводится для определения скорости растворения активных веществ из жевательной резинки. Принцип определения состоит в том, что высвобождение активного вещества из жевательной лекарственной резинки определяют путем механического разминания пластины жевательной резинки, помещенной в небольшую камеру, моделирующую процесс жевания, с определённым объёмом буферного раствора. Прибор, моделирующий процесс жевания, состоит из камеры объёмом около 40 мл, в которой жевательная резинка подвергается имитации жевания при помощи двух горизонтальных поршней; поршни двигаются одновременно с постоянной скоростью. По окончании имитации процесса жевания поршни могут поворачиваться вокруг своей оси в противоположных направлениях относительно друг друга. Таким образом, жевательная резинка подвергается имитации процесса максимального разжёвывания. Третий, вертикальный поршень («язык») двига-

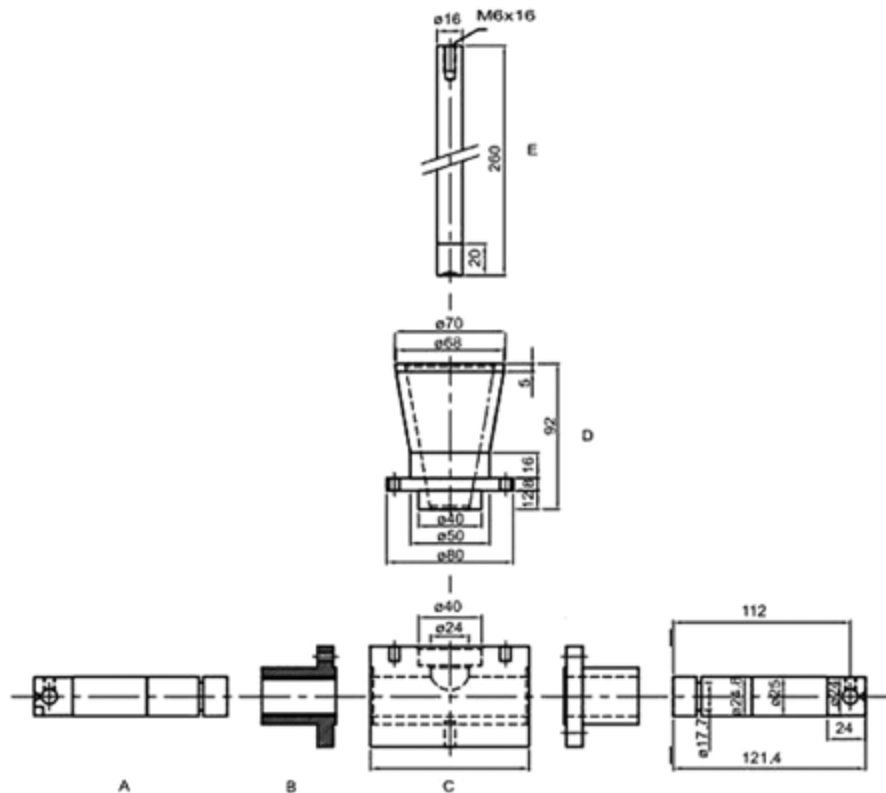


Рисунок 2. Жевательная камера и поршни [10]:

А – горизонтальный поршень; В – направляющая; С – жевательная камера; D – воронка; E – вертикальный поршень; секция F-F; секция G-G

ется в противоположном направлении относительно движений горизонтальных поршней и обеспечивает правильное местоположение пластины жевательной резинки в процессе имитации жевания. Поршни приводятся в движение сжатым воздухом, при этом обеспечивается согласованность движений поршней. Через заданный интервал времени удаляют остатки резинки из резервуара и отбирают пробу среды для определения количества высвобождаемого активного вещества. Скорость процесса жевания обычно составляет 60 циклов в минуту [10, 41].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ В ЖЛР

Как было сказано выше, ЖЛР уже нашло применение в медицине: в стоматологии, при производстве препаратов от укачивания и избавления от табачной зависимости.

В американском журнале о периодонтологии были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного исследования лечения гингивита при помощи ЖЛР с экстрактом эвкалипта. Наблюдались статистически значимые улучшения по сравнению с группой, принимавшей плацебо [43].

Сейчас широко используются препараты на основе полифенольных соединений, оказывающих широкий спектр различных фармакологических эффектов. В журнале «Oral Rehabilitation» были опубликованы результаты исследований оливкового масла, содержащего от 200 до 1000 мг/кг полифенолов (в зависимости от сорта оливы), ксилит и бетаин, при лечении ксеростомии (сухости во рту). При этом в качестве лекарственной формы были использованы зубные пасты, гели, спреи, жидкости для ополаскивания полости рта, содержащие вышеназванные вещества. Результаты, полученные через неделю после начала эксперимента, продемонстрировали улучшение качества жизни пациентов с ксеростомией, связанное с увеличением скорости поступления потока слюны [44]. В 2016 году были проведены исследования ЖЛР с кверцетином. Вначале *in vivo* проверяли антибактериальную активность против штаммов *Streptococcus mutans* и процентное высвобождение, затем исследования продолжили на добровольцах, у которых брали на анализ слюну. Кроме того, было проведено второе клиническое испытание для более тщательной проверки антибактериальной способности ЖЛР с кверцетином против штаммов *S. mutans* после 14 дней ежедневного потребления. Анализ высвобождения показал, что более эффективное высвобождение кверцетина происходит в первые минуты жевания и не изменяет значения pH слюны. На седьмой день эксперимента результаты показали значительное снижение штаммов *S. mutans*, что свидетельствует об

эффективности использования данного вида лекарственной формы с кверцетином [45].

Таким образом, можно предположить, что полифенольные соединения, обладающие противовоспалительным, антибактериальным противовоспалительным действием, такие как кверцетин, катехины, ресвератрол, гидрокситирозол и др., являются перспективными для создания новой лекарственной формы – жевательной лекарственной резинки – и применения в стоматологической и других областях медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сделать вывод, что использование ЖЛР в качестве эффективного средства доставки лекарств, несомненно, является перспективным. Здесь остается еще много вопросов, требующих изучения и решения. ЖЛР еще предстоит утвердиться на нашем рынке и завоевать признание и популярность пациентов. Включение ЖЛР как лекарственной формы в фармакопеи разных стран говорит о том, что эта ЛФ соответствует стандартам высокого качества фармацевтической промышленности. ЖЛР является альтернативой уже известным дозированным лекарственным формам, применяемым для лечения заболеваний полости рта, таких как бактериальные и грибковые инфекции, воспалительные заболевания, которые требуют длительного периода высвобождения лекарственного средства в ротовую полость. Также ЖЛР может быть использована для системной доставки лекарственного средства, когда необходимо быстрое начало действия лекарственного вещества (при укачивании, тошноте, боли, аллергии). Вспомогательные вещества, такие как эластомеры, пластификаторы, наполнители, играют важную роль в обеспечении качества и терапевтической эффективности любой лекарственной формы, в том числе и ЖЛР, а использование таких методов повышения биодоступности активных фармацевтических субстанций, как комплексообразование, микрокапсулирование, позволяет увеличить их растворимость, стабильность, а также маскировать вкус горьких лекарств.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Semwal, D.K. Semwal, R.Badoli. Chewing gum: A Novel Approach for Drug Delivery // The J. of Applied Research. 2010. V. 10, № 3. P. 124–132.
2. T. Imfeld, Chewing gum – Facts and Fiction: a Review of Gum-Chewing and oral health // Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. 1999. V. 10. P. 405–419.
3. R.E. Malcolm, R.W. Sillett, J.A.M. Turner, K.P. Ball. The use of nicotine chewing gum as an aid to stopping smoking // Psychopharmacology. 1980. V. 70(3). P. 295–296

4. M.R. Rassing. Specialized oral mucosal drug delivery systems: chewing gum // *Drugs and the pharmaceutical sciences*. 1996. V. 74. P. 319–357.
5. N.L. Rhodus, M.J. Schuh. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjogren's syndrome // *Oral Surge Oral Med Oral Pathol*. 1991. V. 72. P. 545–549.
6. Patent US № 6592850B2. Sildenafil chewing gum formulations and methods of using the same / C.B. Gmunder, W. Li, R. Ream et al.
7. A. Itthagarun, S.H. Wei. Chewing gum and saliva in oral health // *J Clin Dent* 1997. V. 8. P. 159–162.
8. R. Asija, S. Patel, S. Asija. Oral dosages forms: Medicine containing chewing gum: A review // *J Drug Delivery Ther*. 2012. V. 2. P. 90–95.
9. A.P. Smith, M. Woods. Effects of chewing gum on the stress and work of university students. // *Appetite*. 2012. V. 58. P. 1037–1040.
10. European Pharmacopoeia. 7th ed. P. 289–290.
11. N. Madan, A. Rathnam. Chewing gums for optimal health // *Chron Young Sci*. 2011. V. 2. P. 7.
12. A.S. Surana. Chewing gum: A friendly oral mucosal drug delivery system // *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2010. V. 4. P. 68–71.
13. Patent US № 6.322.828. Process for Manufacturing a Pharmaceutical Chewing Gum / N.K. Athanikar, S.A. Gubler.
14. Chewing Gum Facts. URL: <http://www.chewinggumfacts.com/> (дата обращения: 02.02.2017).
15. F. Mehta, C. Kartikayen, P. Trivedi. Formulation and characterization of medicated chewing gum delivery of diphenhydramine hydrochloride // *Pharmacia Sin*. 2011. V. 2. P. 182–193.
16. F. Mehta, P. Trivedi. Formulation and texture characterization of medicated chewing gum delivery of dimenhydrinate hydrochloride // *Pharmacia Lett*. 2011. V. 2. P. 129–140.
17. A. Aslani, A. Ghannadi, F. Rostami. Design, formulation and evaluation of Ginger chewing gum // *Adv Biomed Res*. 2015. V. 5. P. 130.
18. Wikipedia, the free encyclopedia. Aspirin Oral Gum-Aspergum. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Aspergum> (дата обращения 01.02.2017).
19. J.L. Rindum, P. Holmstrup, M. Pedersen, M.R. Rassing, K. Stoltze. Miconazole chewing gum for treatment of chronic oral candidosis // *Eur J Oral Sci*. 1993. V. 101. P. 386–390.
20. A. Aslani, S. Rafiei. Design, formulation and evaluation of nicotine chewing gum // *Adv Biomed Res*. 2012. V. 1. P. 57.
21. T. Imfeld. Chlorhexidine-containing chewing gum // *Schweiz monatschrz ahmed*. 2006. V.116(5). P. 476–483.
22. A.J. Smith, J. Moran, L.V. Dangler, R.S. Leight, M. Addy. The efficacy of an anti-gingivitis chewing gum // *J. Clin. Periodontol*. 1996. V. 23. P. 19–23.
23. Patent US № 4.931.294. Environmentally Stable Chewing Gum Composition Containing Xylitol / M.M. Patel, M.A. Reed, R.J. Yotka. 1990.
24. V.D. Nagasamy, P.S. Toprani, S. Mukherjee, K. Tulasi. Medicated chewing gums – A review // *Int J Pharm Sci*. 2014. V. 4. P. 581–586.
25. A.G. Gadhavi, B.N. Patel, D.M. Patel, C.N. Patel. Medicated chewing gum – A 21st century drug delivery system // *Int J Pharm Sci Res*. 2011. V. 2. P. 1961–1974.
26. K. Sameja, V. Raval, H. Asodiya, D. Patadiya. Chewing gum: A modern approach to oral mucosal drug delivery // *Int J Pharm Res Dev*. 2011. V. 4. P. 1–16.
27. Patent US № 12/449.622. Chewing Gum Composition / T. Cosgrove, A.H. Erol, M.G. Voss. 2008.
28. B. Gavaskar, D. Venkataramana, Y.M. Rao. Medicated chewing gum: A novel approach to improve patient compliance // *Int J Res Pharm Biomed Sci*. 2011. V. 2. P. 23–32.
29. How products are made. URL: <http://www.madehow.com/Volume-1/Chewing-Gum.html> (дата обращения 01.02.2017)
30. S.B. Bumrela, R.N. Kane, S.P. Dhat. Medicated chewing gum: A new reformulation technique // *Pharma news*. 2005. V. 3. P. 1.
31. Du Pont. URL: <http://www.dupont.com/products-and-services/plastics-polymers-resins/elastomers.html> (дата обращения 05.02.2017).
32. Alsiano. URL: <http://www.alsiano.com/Industries/Pharma.aspx> (дата обращения 03.02.2017).
33. Patent US № 4,931,294. Environmentally Stable Chewing Gum Composition Containing Xylitol / M.M. Patel, M.A. Reed, R.J. Yotka. 1990.
34. K. Sameja, V. Raval, H. Asodiya, D. Patadiya. Chewing gum: A modern approach to oral mucosal drug delivery // *Int J Pharm Res Dev*. 2011. V. 4. P. 1–16.
35. Patent US № 12/449.622. Chewing Gum Composition / T. Cosgrove, A.H. Erol, M.G. Voss. 2008.
36. B. Gavaskar, D. Venkataramana, Y.M. Rao. Medicated chewing gum: A novel approach to improve patient compliance // *Int J Res Pharm Biomed Sci*. 2011. V. 2. P. 23–32.
37. E. Ortega-Rivas, P. Juliano, H. Yan. Food Powders: Physical Properties, Processing, and Functionality // Springer. 2006. P. 342.
38. Aslani A, Rostami F. Medicated chewing gum, a novel drug delivery system // *Journal of Research in Medical Sciences*. 2015. V. 20(4). P. 403–411.
39. SPI Pharma™. URL: <https://www.spipharma.com/applications/orally-disintegrating-technology-oral-drug-delivery> (дата обращения 04.02.2017).
40. Health In Gum – Directly compressible gum by Cafosa. URL: <http://www.healthingum.com/technology.asp> (дата обращения 03.02.2017).
41. Государственная фармакопея Республики Беларусь, 2006 г. – Минск, 2006. 1345 с.
42. Fertin Pharma. URL: <http://fertin.com/expertise/gum/taste-and-texture> (дата обращения 02.02.2017)
43. H. Nagata, Y. Inagaki, M. Tanaka, M. Ojima, K. Kataoka, M. Kuboniwa, N. Nishida, K. Shimizu, K. Osawa, S. Shizukuishi. Effect of Eucalyptus Extract Chewing Gum on Periodontal Health: A Double-Masked, Randomized Trial // *Journal of Periodontology*. 2008. V. 79. № 8. P. 1378–1385.
44. J.A. Ship, J.A. McCutcheon, S. Spivakovsky, A.R. Kerr. Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth // *Oral Rehabil*. 2007. V. 34(10). P. 724.
45. G.F. Ferrazzano, T. Cantile, M. Coda, B. Alcidi, G. Sangianantoni, A. Ingenito, M.D. Stasio, M.G. Volpe. In Vivo Release Kinetics and Antibacterial Activity of Novel Polyphenols-Enriched Chewing Gums // *Molecules*, 2016. V. 21(8). P. 1008.