

ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНІ СПОЛУКИ У ФАРМАЦІЇ. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

Салій О.О.¹, Мацюця К.Ф.¹, Гетало О.В.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua

²Київський міжнародний університет, кафедра управління якістю, стандартизації та безпеки лікарських засобів, м. Київ, Україна, e-mail: olgagetalo1970@gmail.com

На сьогоднішній день класичні лікарські засоби містять діючі та допоміжні речовини різного походження: хімічного, рослинного, біотехнологічного, біологічного, тощо. ВМС мають свої специфічні ознаки, що відокремлюють їх у окрему групу та відрізняють від низькомолекулярних сполук за фізико-хімічними властивостями та технологічними явищами, а саме ВМС нелеткі та мають низькі швидкості дифузії, молекули утворюються полімеризацією, де індекс полімеризації -n вказує на кількість мономерних ланок, їм належать високоеластичність та в'язкопружність. До ВМС, що застосовують у фармації, віднесено велику групу сполук: желатин, похідні целюлози, поліетиленгліколі, полівінілпіролідони, карбомери, гетерополісахариди. Визначено, що ВМС входять у склад фармацевтичних рецептур як діючі речовини у майже весь спектр лікарських форм, а саме парентеральні розчини та розчини для інфузій, м'які лікарські засоби, очні краплі, порошки для орального застосування. Встановлено, що основна сфера застосування ВМС у фармації є розробка нових лікарських форм з контрольованою та направленою дією, удосконалення систем доставки діючих речовин до органів та систем.

Ключові слова: високомолекулярні сполуки, лінійна молекула, Дальтон, полімер.

HIGH MOLECULAR COMPOUNDS IN PHARMACY. PROSPECTS OF APPLICATION

Saliy O.O.¹, Matsiutsia K.F.¹, Getalo O.V.²

¹Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Pharmaceutical Industry, Kyiv, Ukraine, e-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua

Nowadays, classic medicines contain active and auxiliary substances of different origin: chemical, vegetable, biotechnological, biological, etc. High molecular compounds have their specific characteristics that separate them into a separate group and distinguish them from low molecular weight compounds by their physicochemical properties and technological phenomena, namely, high molecular compounds are non-volatile and have low diffusion rates, the molecules are formed by polymerization, where the polymerization index-n indicates the number of monomer units, which possess high elasticity and viscosity. To high molecular compounds used in pharmacy include a large group of compounds: gelatin, cellulose derivatives, polyethylene glycols, polyvinylpyrrolidones, carbomers, heteropolysaccharides. It has been determined that high molecular compounds are included in pharmaceutical formulations as active substances in almost the entire spectrum of dosage forms, namely parenteral solutions and infusion solutions, soft drugs, eye drops, powders for oral administration. It is established that the main scope of high molecular compounds in pharmacy is developing new controlled and targeted dosage forms, improving delivery systems for active substances to organs and systems.

Keywords: high molecular compounds, a linear molecule, Dalton, polymer.

На сьогоднішній день класичні лікарські засоби містять діючі та допоміжні речовини різного походження: хімічного, рослинного, біотехнологічного, біологічного, тощо. Виробники готових фармацевтичних препаратів проводять реалізацію лікарських засобів, з речовинами у складі всіх шляхів походження, як загальної групи фармацевтичних препаратів. Окрему увагу привертають високомолекулярні сполуки (далі - ВМС), що являють собою сполуки з молекулярною масою від декількох тисяч до багатьох мільйонів, в діапазоні від 10000 до 1000000 і вище. Фізико-хімічні властивості та фармакологічна активність таких речовин напряду залежить від індексу полімеризації складових ланок, хімічних і міжмолекулярних зв'язків між ланками. Але варіюванням хімічною модифікацією ВМС можливо створювати сполуки з новими властивостями та управляти такими процесами як розчинність, підвищення біодоступності, зниження алергенності, тощо.

ВМС мають свої специфічні ознаки, що відокремлюють їх у окрему групу та відрізняють від низькомолекулярних сполук. Так, ВМС нелеткі та мають низькі швидкості дифузії [13]. Молекули ВМС утворюються полімеризацією,

тобто макромолекула утворена з однакових мономерів. Індекс полімеризації n вказує на кількість мономерних ланок [11]. До унікальних фундаментальних властивостей ВМС належать високоеластичність та в'язкопружність. Також для розчинів ВМС характерне таке явище як набрякання, при якому об'єм полімеру може збільшитися на порядок і більше [13]. Розчинення ВМС з лінійними молекулами (іноді з розгалуженими), відбувається в два етапи. Перша стадія - набухання. Цей процес характерний тільки для ВМС і виражається поглинанням низькомолекулярного розчинника, збільшенням маси, зміною механічних властивостей, однак без зміни однорідності. Другий етап – безпосередньо розчинення. Також молекулярну масу ВМС виражають у Дальтонах (далі - Da), що відповідає 1/12 маси одного атому найбільш розповсюдженого ізотопу вуглецю.

Отже такі унікальні властивості ВМС знайшли своє застосування у фармацевтичній галузі. В якості діючих та допоміжних речовин ВМС широко використовуються у складах лікарських засобів для лікування і профілактики при захворюваннях різної етіології.

Мета дослідження: узагальнення наявних в науковій літературі відомостей щодо високомолекулярних сполук та провести аналіз можливих сфер застосування у фармації.

Матеріали і методи дослідження.

Літературні дані щодо високомолекулярних сполук.

Результати дослідження.

У літературі, що віддзеркалює сучасний стан питання наукової розробки і практичного використання представлені ВМС, як відомі так і нові похідні, або модифікації відомих сполук.

Желатин.

Желатин являє собою солубілізований білок великої рогатої худоби (далі – ВРХ). Желатин, розчинений у фізіологічному сольовому розчині або в

сольовому розчині з додаванням електролітів, широко використовувався в якості плазмозаміннику для підтримки гомеостазу. Молекули желатину не перевищують в розмірі 30000-35000 Da. Модифікований желатин – це той же поліпептид, що отримується з колагену ВРХ, але розрізаний на короткі пептидні ланцюги, які в подальшому об'єднані в більш великі модифіковані молекулярні структури [8]. В таблиці 1 представлено асортимент лікарських засобів, що містять желатин на українському ринку.

Таблиця 1. Асортимент лікарських засобів, що містять у складі желатин, на ринку України.

Найменування ЛЗ	Фірма-виробник	ВМС желатину у складі ЛЗ
Воллонтенз, розчин д/і	Серумверк Бернбург АГ на замовлення ТОВ «Юрія-Фарм»	Желатин полісукцинат
Геласпан 4%, розчин д/і	Б.Браун Медікал СА / Б.Браун Мельзунген АГ, Швейцарія / Німеччина.	Желатин сукцинільований (модифікований рідкий желатин; молекулярна маса, усереднена 26 500 Дальтон)
Гелоплазма, розчин д/і	Фрезеніус Кабі Франс, Франція / Німеччина	Желатин рідкий модифікований
Гелофузин, розчин д/і	Б.Браун Медікал СА / Б.Браун Мельзунген АГ, Швейцарія / Німеччина	Желатин рідкий модифікований

Також желатин на сьогодні залишається основним компонентом складу твердих та м'яких желатинових капсул для виробництва лікарських засобів. Компанії Lukaps d.o.o., Хорватія та Capsugel, Бельгія являються світовими лідерами по виробництву твердих желатинових капсул для фармації.

Похідні целюлози.

Широко застосовуються у фармації завдяки своїм характеристикам: не токсичні, не викликають алергічних реакцій, хімічно індиферентні до діючих речовин, мають структурно-механічні та реологічні властивості, проявляють функціонал як структуро-, плівко- та формоутворювачі, стабілізатори,

корригенти, та мають економічну доступність. Найпоширені похідні целюлози - МЦ, КМЦ, ГЕЦ, КМЦ, NaКМЦ, ОПМЦ, АЦ, АФЦ.

Лікарський засіб Насалезе виробництва Великобританія є мікродисперсний порошок целюлози з натуральним м'ятним ароматизатором в спреї-дозаторі. Середній розмір мікрочастинок целюлози становить 118 мкм (від 5 до 500 мкм), що дозволяє їм проникати тільки в носоглотку, не досягаючи трахеї, бронхів, бронхіол і альвеол. Мікродисперсний порошок целюлози зі спрею-дозатора потрапляє на слизову оболонку носових ходів, зв'язується зі слизом і утворює прозорий гелеобразний шар, який вистилає носову порожнину і служить природним бар'єром для аероаллергенів і поллютантів, таким чином допомагаючи попереджати розвиток алергічної реакції [1].

У якості допоміжних речовин похідні целюлози застосовується в пероральних та місцевих фармацевтичних рецептурах для підвищення в'язкості. Функціонально застосовують як дезінтегранти, стабілізації емульсій, структуроутворювачі м'яких лікарських форм, паст, трансдермальних систем [14].

Поліетиленгліколи (ПЕГ).

Макрогол, Macrogol 400, 1500, 4000, 6000, 20000, polyoxyethylene glycol – загальна назва поліконденсованих полімерів етиленгліколю або полімеризованих полімерів окису етилену і води, представлених емпіричною формулою $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$, де m – середнє число оксіетиленових груп. Відповідно загальна формула ПЕГ $\text{H}(\text{OCH}_2\text{-CH}_2)_n\text{OH}$ [9]. В таблиці 2 представлено лікарські засоби, що містять ПЕГ у складі у якості діючої речовини [6].

Таблиця 2. Асортимент лікарських засобів, що містять у складі ПЕГ, на ринку України.

Найменування ЛЗ	Фірма-виробник	Діючі речовини у складі ЛЗ
<i>Діагностін-Здоров'я</i> порошок для орального розчину у пакетах	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	діючі речовини: калію хлорид; натрію хлорид; натрію гідрокарбонат; макрогол 3350
<i>Діагнол</i> , порошок для орального розчину	ПАО «Фармак» Україна	1 пакет містить поліетиленгліколю 4000 (макрогола 4000) - 64 г
<i>Касенлакс</i> порошок для орального розчину	Касен Рекордати, С.Л. Аутовіа де Логроньо, км. 13,300, Утебо, Сарагоса, 50180, Іспанія	1 саше містить макроголу 4000 - 10 г;
<i>Легколакс</i> порошок для орального розчину	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	1 пакет-саше містить поліетиленгліколю (макроголу) 4000 в перерахунку на 100% речовину 4 г або 10 г.
<i>Мовіпреп</i> порошок для орального розчину	НОРЖИН Лімітед, Велика Британія	саше А: макрогол 3350 – 100 г, натрію сульфат безводний – 7,5 г, натрію хлорид – 2,691 г, калію хлорид – 1,015 г;
<i>Транзіпег</i> порошок для орального розчину	Байер Консьюмер Кер АГ, Швейцарія, вироблено Лабораторія М. Річард, Франція	1 саше (пакетик) містить 2,95 г або 5,9 г МАКРОГОЛУ 3350
<i>Ендофальк</i> порошок для орального розчину	Др. Фальк Фарма ГмбХ., Німеччина	1 пакет (55,318 г порошку) містить: макроголу 3350 – 52,500 г, натрію хлориду – 1,400 г, натрію бікарбонату – 0,715 г, калію хлориду – 0,185 г
<i>Форлакс</i> порошок для орального розчину	Бофур Іпсен Індустрі, Франція	1 пакетик містить макроголу 4000 10 г

Поліетиленгліколі (ПЕГ) широко застосовуються у фармації як допоміжні речовини у складах парентеральних, м'яких, офтальмологічних, оральних та ректальних препаратів. Важливий напрямок – застосування в полімерних

матрицях, що біологічно розкладаються, та у системах контрольованим вивільненням речовин. Водні розчини поліетиленгліколю можуть бути використані як суспендуючі агенти, стабілізатори емульсій. Рідкі поліетиленгліколі використовують для формування м'яких желатинових капсул. У концентраціях до приблизно 30% марки PEG-300 і PEG-400 використовували як розчинники для парентеральних лікарських форм [14]. Поліетиленгліколі також використовують для підвищення розчинності у воді важко розчинних сполук шляхом отримання твердих дисперсій. Нова перспектива – ПЕГ також використовується в мікрочастинках, завантажених інсуліном, для пероральної доставки інсуліну [15].

Одним з найважливіших параметрів молекул ПЕГ, є їх гідрофільність, яка формує принципово нові фізико-хімічні властивості. Велика концентрація атомів водню навіть в одній молекулі ПЕГ дозволяє їй зв'язуватися з 2-3 молекулами води. Подібна гідратація призводить до формування “водної хмари” навколо модифікованої молекули ПЕГ+білок, за рахунок цього значно підвищується її гідродинамічний радіус (рис.1).

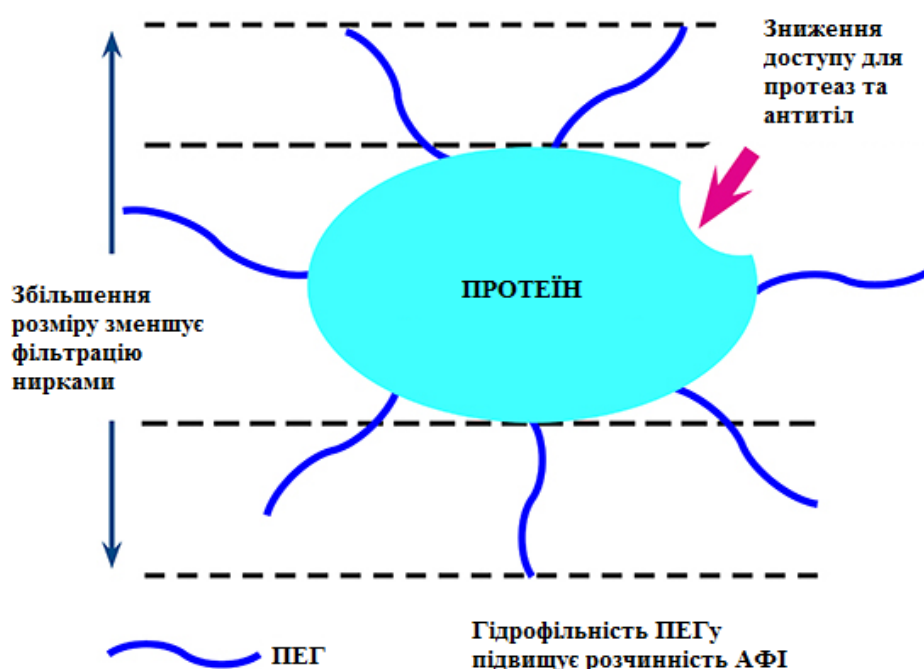


Рисунок 1. Кон'югати ПЕГ та протеїну.

Ця гідратаційна оболонка з одного боку значно підвищує розчинність та біодоступність препарату, а з іншого боку захищає молекулу від інших білків (нейтралізуючі антитіла, комплемент [4].

Полівінілпіролідони.

Фармакопея USP описує повідон (ПВП, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, ПВС) як синтетичний полімер, що складається по суті з лінійних 1-вініл-2-піролідінонових груп, різний ступінь полімеризації яких призводить до отримання полімерів різної молекулярної маси. Він характеризується своєю в'язкістю у водному розчині відносно води, вираженої як значення К, в діапазоні 10-120. Значення К обчислюється за допомогою рівняння Фікентшера [14].

Полівінілпіролідони відносяться до високомолекулярних лінійних полімерів з молекулами лінійної структури довжиною близько 100 мкм, які здатні в низьких концентраціях знижувати гідродинамічний опір. ПВП з молекулярною вагою 25000 перероблюють у 3,5% водний розчин та широко застосовують для переливання крові при протишоковій терапії [3]. В таблиці 3 представлено лікарські засоби, що містять ПВП у складі у якості діючої речовини [6].

Таблиця 3. Асортимент лікарських засобів, що містять у складі ПВП, на ринку України.

Найменування ЛЗ	Фірма-виробник	Діючі речовини у складі ЛЗ
<i>Офтолік</i> , краплі очні.	Сентисс Фарма Пвт. Лтд, Індія	1 мл розчину містить спирту полівінілового 14 мг, повідону 6 мг
<i>Сикапротект</i> , краплі очні	Урсафарм Арцнайміттель ГмбХ и Ко. КГ, Німеччина	1 мл розчину містить 30 мг декспантенолу та 14 мг полівінілового спирту
<i>Вет-комод</i> , краплі очні	Урсафарм Арцнайміттель ГмбХ и Ко. КГ, Німеччина	1 мл розчину містить 20 мг повідону

<i>Корвітин</i> , Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.	Борщагівський ХФЗ, НВЦ, ПАТ, м.Київ, Україна	1 флакон містить корвітин, який є комплексом кверцетину з повідоном, - 0,5 г і проводиться відповідно до пропису: кверцетин (в перерахунку на 100% суху речовину) - 0,05 г, повідон з молекулярної масою 7100-11000 (в перерахунку на безводну речовина) - 0,45 г;
<i>Неогемодез</i> , розчин д/і	Новофарм-Біосинтез, ТОВ, м.Новоград- Волинський, Житомирська обл., Україна	100 мл розчину містять повідону (пласдону С-15) - 6 г; натрію хлориду - 0,55 г; калію хлориду - 0,042 г; кальцію хлориду дигідрату - 0,0336 г; магнію хлориду гексагідрату - 0,0005 г; натрію гідрокарбонату - 0,023 г;

ПВП у якості допоміжних речовин в основному використовують в твердих дозованих формах. Основне функціональне призначення - як зволожувач у процесах вологого гранулювання. Повідон також додають до порошкових сумішей у сухому вигляді та гранулюють *in situ* додаванням водних, спиртових або гідроалкогольних розчинів. Повідон використовується як солюбілізатор у пероральних та парентеральних формах, оскільки сприяє розчиненню важкорозчинних молекул із твердих лікарських форм. Розчини повідону використовуються для плівкового покриття таблеток, або як в'язучі речовини при нанесенні активних фармацевтичних інгредієнтів на матриці наприклад, цукрові пастилки. Повідон додатково використовується як суспендуючий, стабілізуючий або агент, що підвищує в'язкість у м'яких формах, пероральних суспензій та розчинів [14].

Карбомери.

Карбомери – це синтетичні високомолекулярні полімери акрилової кислоти. Вони містять від 52% до 68% груп карбонової кислоти (COOH), розрахованих на суху основу. Карбомери описані в провідних фармакопеях, як BP та PhEur, що мають єдину монографію Carbowers, та USP – NF, що містить

декілька монографій, що описують окремі марки карбомерів, які різняться індексу полімеризації n , по в'язкості водного розчину, типу полімеру та агенту полімеризації.

Карбомери використовуються як модифікатори реології в фармацевтичних рецептурах лікарських засобів. Спектр застосування: креми, гелі, лосьйони та мазі, офтальмологічні, ректальні, та вагінальних препарати. Карбомер, що має низькі залишки етилацетату, такі як Carbopol 971P NF або Carbopol 974PNF, застосовують у пероральних формах, як суспензії, капсули та таблетки. У складі таблеток карбомери використовуються як агенти матриць для контрольованого вивільнення діючих речовин. Carbomer 951 був досліджений як підвищувач в'язкості при приготуванні мікросфер емульсій [14].

В технології кишково-розчинних плівкових покриттів практично застосовують розчини кополімерів аніонного типу кислоти метакрилової та метилметакрилату «Eudragit L» і «Eudragit S» (фірма «Rohm Pharma GmbH», Німеччина), 30% водні дисперсії кополімерів кислоти метакрилової й етилакрилату «Колікоет МАЕ 30 ДР» і «Ойдрагіт L 30 Д» (Німеччина) з додаванням 0,7% натрій лаурилсульфату і 2,3% твіну-80 [9].

Гетерополісахариди.

Вони мають в основному тваринне або бактеріальне походження. Важливе значення мають гетерополісахариди, що входять до складу сполучної тканини. Полісахариди сполучної тканини знаходяться в вигляді вуглеводнево-білкових комплексів – протеогліканів.

Найбільш важливі з них: хондроїтинсульфати (шкіра, хрящі, сухожилля), гіалуронова кислота (хрящі, склоподібне тіло очі, суглобова рідина), гепарин (печінка, кровоносні судини) [2].

Хондроїтину сульфат.

Високомолекулярний мукополісахарид, який впливає на фосфорно-кальцієвий обмін у хрящовій тканині, уповільнює резорбцію кісткової тканини,

гальмує процес дегенерації хрящової тканини, перешкоджає ущільненню сполучної тканини і відіграє роль лубриканта суглобових поверхонь. Застосовується як діюча речовина в лікарських засобах для лікування захворювань опорно-рухового апарату. Ін'єкційні засоби: Артрида (Хаупт Фарма Ліврон Франція), МУКОСАТ НЕО (Белмедпрепарати), Артифлекс Хондро (ТОВ «ФК «Здоров'я»), Хондросат (ТОВ «ФЗ Біофарма»); м'які лікарські засоби - Хондрофлекс (ТОВ «Тернофарм»), Хондра-Сила (ПАТ «Фармак»), Хондроксид (Ніжфарм-Стада), Хондроїтинова мазь (ТОВ «ДКП» Фармацевтична фабрика"), Артеджа (ПАТ «Фітофарм»). А також входить у склад комбінованих твердих лікарських форм в поєднанні з глюкозаміном та ін.

Гіалуронова кислота.

Застосовується для лікування хвороби опорно-рухового апарату при травматичних змінах хрящів та суглобів, при артрозах, артритих, синовіітах, остеоартритих [7]. Лікарські засоби на основі гіалуронової кислоти не просто виступають замінником синовіальної рідини, а й відновлюють синтез високомолекулярної гіалуронової кислоти, подібної до нормальної, синовіоцитами суглоба, враженого гострим запальним чи хронічним дегенеративним процесом. Також, за рахунок високої молекулярної маси ГК є пролонгатором дії активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) у складі лікарських засобів [7].

Гіалуронова кислота (далі - ГК) – глікозаміноглікан, молекулярна маса якої становить 105–107 Да. За хімічною природою ГК – це нерозгалужений ланцюг із повторюваних дисахаридних компонентів: N-ацетил- β -D-глюкозаміну і β -D-глюкуронової кислоти у відношенні 1:1. При рН 7,0 карбоксильні групи ГК повністю іонізовані, несуть негативний заряд і, взаємодіючи з молекулами H_2O , утворюють желеподібний матрикс.

Гіалуронова кислота як діюча речовина входить до складу рідких та м'яких лікарських засобів. Для утворення розчинів застосовують ряд стабілізаторів. Описано, під час розроблення складу лікарської форми як стабілізатор та

пролонгатор застосовували допоміжну речовину 1,4-бутандіол-дигліцидиловий ефір (далі – БДДЕ). Оскільки молекули нестабілізованого натрію гіалуронату відносно швидко руйнуються гіалуронідазами людського організму, введення БДДЕ утворює «містки» між окремими молекулами гіалуронату натрію та підвищує таким чином стійкість діючої речовини до розкладання *in vivo* [12].

Резюмуючи результати систематизації й аналізу даних літератури, можна стверджувати що ВМС є ще маловивченими сполуками з огляду на їх використання при виробництві лікарських засобів, але дуже перспективними в застосуванні у фармацевтичній галузі. На основі аналізу наукових даних багатьох дослідників можна зробити висновок, що ВМС є незамінними при створенні різноманітних лікарських препаратів з контрольованою та направленою дією.

Висновки.

1. ВМС мають свої специфічні ознаки, що відокремлюють їх у окрему групу та відрізняють від низькомолекулярних сполук за фізико-хімічними властивостями та технологічними явищами.

2. ВМС входять у склад фармацевтичних рецептур як діючі речовини у майже весь спектр лікарських форм, а саме парентеральні розчини та розчини для інфузій, м'які лікарські засоби, очні краплі, порошки для орального застосування.

3. Основна сфера застосування ВМС у фармації є розробка нових лікарських форм з контрольованою та направленою дією, удосконалення систем доставки діючих речовин до органів та систем.

Список літератури.

1. Аллергический ринит: новый подход к профилактике. Щотижневик Аптека, 2013. - №21 (892). [Електронний курс] Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/233324>.
2. Воробьева Е. В. Биоорганическая химия. Высокомолекулярные соединения и их структурные компоненты / Е. В. Воробьева, Н. И. Дроздова, С. М. Пантелеева // М-во образования РБ, Гом. гос. ун-т им. Ф. Скорины. – Гомель: ГГУ им. Ф. Скорины, 2015. – 45 с.
3. Гулякин И.Д. Солюбилизация гидрофобных противоопухолевых препаратов (ОБЗОР) / И. Д. Гулякин, Н. А. Оборотова, В. М. Печенников // Химико-фармацевтический журнал, 2014. - Том 48, № 3. – С.46-50. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2014-48-3-46-50>.
4. Кашпур Н.В. Хімічна модифікація високомолекулярних лікарських засобів / Н.В. Кашпур, А.В. Мартинов, Волянський А.Ю., Перемот С.Д., Смілянська М.В. // Анналі Мечниковського інституту, 2010. - №3. – С.9-21.
5. Кислота гіалуронова // Фармацевтична енциклопедія. – 2001. – [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/6530/kislota-gialuronova>.
6. Компендіум. [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://compendium.com.ua>.
7. Лич І.В. Гіалуронова кислота: біосинтез та використання / І. В Лич, А.О. Угрин, І. М. Волошина // Український біофармацевтичний журнал. – 2019. – №2(59). – С.6-13. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.212>.
8. Молчанов И.В. Плазмозамещающие растворы на основе желатина – все в прошлом? / Молчанов И.В., Афонин Н.И., Горбачевский Ю.В., Гольдина О.А. // Вестник интенсивной терапии, 1999. - N 3. - С.18-24.

9. Особливості та перспективи застосування плівкового покриття для таблеток пролонгованої дії / Я. В. Янковський, Н. Л. Заінчківська, А. В. Резніченко ; наук. кер. Г. В. Тарасенко // Наукові розробки молоді на сучасному етапі : тези доповідей XVII Всеукраїнської наукової конференції молодих вчених та студентів (26-27 квітня 2018 р., Київ). - Київ : КНУТД, 2018. - Т. 1 : Сучасні матеріали і технології виробництва виробів широкого вжитку та спеціального призначення. –С. 599-600
10. Поліетиленгліколь. Фармацевтична енциклопедія // [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/881/polietilenglikol>.
11. Речицький О.Н. Хімія високомолекулярних сполук в схемах: навч. посіб. / О.Н. Речицький, С.Ф. Решнова. – Херсон: Вишемирський В.С., 2018. – 462 с.
12. Салій О.О. Розроблення складу та технології виробництва ін'єкційного лікарського засобу для внутрішньосуглобового введення на основі гіалуронату натрію / О. О. Салій, О. В. Лось, О. П. Баула, К. Ф. Мацюця // Фармацевтичний журнал, 2019. - №5. – С.75-85. DOI: 10.32352/0367-3057.5.19.08.
13. Хорошилова Т.І. Високомолекулярні сполуки / Т.І. Хорошилова, В.О. Хромишев, С.В. Рябов. – Мелітополь: видавництво Мелітопольського державного педагогічного університету ім. Б. Хмельницького, 2013. – 178с.
14. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth edition. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. / Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009. – p.9017. ISBN 978 1 58212 135 2.
15. Marishita M et al. Mucosal insulin delivery systems based on complexation polymer hydrogels: effect of particle size on insulin enteral absorption. J Control Release 2004; 97(1): 67–78.