

Т. М. Луценко^{1,2}, Л. М. Андрюкова³, О. Г. Фетісова³, Н. Г. Марінцова⁴, О. Ю. Галкін^{1,2}

¹ТОВ “Універсальне агентство “ПРО-ФАРМА” (м. Київ),

²Національний технічний університет України

“Київський політехнічний інститут” (м. Київ),

³Національний фармацевтичний університет (м. Харків),

⁴Національний університет “Львівська політехніка” (м. Львів)

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРЛЕЙКІНУ-7 ЛЮДИНИ

© Луценко Т. М., Андрюкова Л. М., Фетісова Н. Г., Марінцова Н. Г., Галкін О. Ю., 2016

Обґрунтовано вибір лікарської форми інтерлейкіну-7 людини, отриманого рекомбінантним шляхом, а саме спрею назального, розроблено цільовий профіль якості препарату, що є основою планування фармацевтичної розробки. Допоміжні речовини, що мають різне функціональне призначення в препараті, вибрано з урахуванням стану активного фармацевтичного інгредієнта, його властивостей, запланованого цільового профілю якості. Для вибраних складів розроблено технологічні режими приготування модельних розчинів препарату.

Ключові слова: рекомбінантний інтерлейкін-7 людини; цільовий профіль якості; лікарська форма; допоміжні речовини.

T. M. Lutsenko, L. M. Andryukova, O. G. Fetisova, N. G. Marintsova, O. Yu. Galkin

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF PREPARATION BASED ON RECOMBINANT HUMAN INTERLEUKIN-7

© Lutsenko T. M., Andryukova L. M., Fetisova O. G., Marintsova N. G., Galkin O. Yu., 2016

The rationale of dosage form (nasal spray) of human recombinant interleukin-7 was conducted. Profile of the target product quality as a basis for the planning of pharmaceutical development was developed. The choice of auxiliary substances with different functionality in the product, was made in the light of the active pharmaceutical ingredient, its properties, planned as the target profile. For selected formulations were developed technological modes of model solutions preparation.

Key words: recombinant interleukin-7 man; target profile quality; dosage form; excipients.

Вступ. У результаті імунологічних досліджень останніх 25 років виявилось, що інтерлейкін-7 (ІЛ-7) є одним з найважливіших регуляторних цитокінів імунної системи. Він є особливим у багатьох аспектах, оскільки багато типів клітин потребують його присутності майже на всіх стадіях розвитку, а спектр його активності вражає. ІЛ-7 – це імунний цитокін, що відіграє центральну роль у розвитку та гомеостазі Т- і В-лімфоцитів. Сьогодні ведуться активні дослідження рекомбінантного ІЛ-7 людини (рІЛ-7) як засобу для відновлення імунної системи людей, які перенесли трансплантацію кісткового мозку, високоактивну антиретровірусну терапію та хіміотерапію [1–3].

Враховуючи високий терапевтичний потенціал цього цитокіну, важливим напрямом подальших розробок є створення різноманітних лікарських форм на основі рІЛ-7, що забезпечуватимуть доставку рІЛ-7 та збереження його стабільності та біологічної активності [3].

Мета роботи. Фармацевтична розробка лікарських засобів є основою для гарантування їх якості, ефективності та безпечності на різних етапах життєвого циклу. На попередніх етапах досліджень нами було обґрунтовано параметри стандартизації препаратів на основі рІЛ-7, у т.ч. із застосуванням біологічних методів тестування [2, 4, 5]. Метою цієї роботи було проведення таких етапів фармацевтичної розробки препарату на основі рІЛ-7, як планування профілю якості, визначення потенційних критичних показників якості лікарського препарату (ЛП), вибір допоміжних речовин для розроблення модельних розчинів ЛП та технологічних режимів їх приготування.

Обґрунтування цільового профілю якості препарату. Для розроблюваного ЛП, діючою речовиною якого є рекомбінантний ІЛ-7 людини, як лікарську форму (ЛФ) насамперед можна обрати водні розчини. Це визначається як розчинністю рІЛ-7 у воді, так і терапевтичним призначенням препарату. На сучасному етапі досліджень в ряду таких ЛФ обрано спрей назальний. Вибір саме цієї ЛФ оснований на особливостях інтраназального шляху введення, які пов'язані з фізіологічними властивостями слизової носа, епітелій якої пронизаний мережею кровоносних і лімфатичних судин, що забезпечує лікарській субстанції велику сорбційну поверхню і прямий шлях до системного кровотоку [6], а також на зручності в застосуванні. Про переваги цього шляху введення свідчить значне розширення в останні роки номенклатури препаратів у формі назальних спреїв як місцевої, так і системної дії.

Критерії якості розроблюваного препарату складаються з нормованих та медико-біологічних показників для лікарської форми “спрей назальний”. Нормовані показники наведено у Державній фармакопеї України (ДФУ), Європейській фармакопеї (ЄФ) та нормативних документах, що діють в Україні. Водночас медико-біологічні показники визначають на підставі всебічного аналізу результатів наукових досліджень стосовно впливу назальних лікарських засобів з різними фізико-хімічними показниками на фізіологічний стан носової порожнини, а також накопиченого наукового досвіду. Враховуючи вищенаведене, розроблено цільовий профіль якості спрею назального з інтерлейкіном-7 людини рекомбінантним, в основу якого покладено вимоги до ЛФ “назальний спрей” (табл. 1).

Таблиця 1

Цільовий профіль якості спрею назального з інтерлейкіном-7 людини рекомбінантним

Аспекти цільового профілю якості	Критерії
<i>Передбачуване застосування у клінічних умовах</i>	Противірусна, протибактеріальна та імуномодельовальна дія при інфекційних захворюваннях ЛОР-органів
<i>Шлях введення</i>	Назальний
<i>Лікарська форма</i>	Назальний спрій
<i>Сила дії дози</i>	5–20 мг/л
<i>Система контейнер/закупорювальний засіб</i>	Флакони номінальною місткістю 10 мл зі скла медичного з насосом для розпилювання, розмір крапель не перевищує 10 мкм [7]
Критерії якості лікарського препарату	
<i>Прозорість</i>	Повинен бути практично прозорим, згідно з ДФУ
<i>Кольоровість</i>	Згідно з МКЯ на ЛП
<i>pH</i>	Від 6,5 до 8,0 [8]
<i>Осмоляльність/ Розрахункова осмолярність</i>	Розрахунковій осмолярності 170–1370 мосмоль/л [8]
<i>Мікробіологічна чистота</i>	Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше ніж 10^2 мікроорганізмів (аеробних бактерій і грибів сумарно) у мл, згідно з ДФУ
<i>Кількісний вміст ЛР</i>	95 % – 105 %
<i>Кількісний вміст антимікробних консервантів, антиоксидантів та ін. ДР</i>	90 % – 110 % / 95 % – 105 %
<i>Об'єм вмісту контейнера</i>	10 мл препарату
<i>Термін зберігання</i>	2 роки
<i>Умови зберігання</i>	(5–25) °С

У переліку показників якості, що наведений в табл. 1, ґрунтуючись на наукових знаннях і досвіді, можна визначити як потенційні критичні показники якості лікарського препарату наступні: осмолярність, рН, кількісний вміст ЛР і антимікробних консервантів, мікробіологічна чистота, умови зберігання. Ці показники необхідно враховувати на різних етапах життєвого циклу ЛЗ.

Обґрунтування складу допоміжних речовин. Склад препарату у формі назального спрею вибрано відповідно до розробленого цільового профілю якості. Допоміжні речовини в назальних спреях виконують такі функції: збільшення розчинності діючих речовин, створення або стабілізація необхідного значення рН, забезпечення стабільності лікарського засобу, за необхідності в'язкість, запобігання контамінації і розвитку мікроорганізмів у лікарському засобі.

Хімічної стабільності препаратів на основі біологічно активних речовин (БАР) досягають введенням стабілізаторів, що виконують різні функції. У науковій літературі [9–11] є посилання на застосування в таких препаратах як стабілізаторів амінокислот (аргінін, лізин, гістидин, гліцин), моно-, ди- і полісахаридів, цукрових спиртів (сорбітол), поверхнево-активних речовин (ПАР) (полісорбат 20, полісорбат 80). Для одержання водних розчинів діючих речовин на основі БАР може бути застосована комплексна стабілізація, що забезпечується, наприклад, введенням до складу полімеру, антиоксиданту, комплексоутворювача та різних буферних розчинів.

Для лікарських форм, що призначені для багаторазового введення, використовують антимікробні консерванти для запобігання контамінації і розвитку мікроорганізмів, назву і кількість яких вказують на етикетці контейнера. Необхідний термін зберігання назальних спреїв забезпечується ефективністю дії антимікробних консервантів. У назальних спреях як консерванти використовують бензалконію хлорид, кислоту п-гідроксибензойну, хлорбутанол, метилпарабен, пропілпарабен, спирт бензиловий, тіомерсал, кислоту сорбінову. Ефективним підходом до вирішення проблеми антимікробного захисту лікарських препаратів вважають застосування комбінації консервантів, що дає змогу застосовувати їх у нижчих концентраціях, наприклад, поєднуючи ніпагін з ніпазолом та едетатом натрію, бензалконію хлорид із едетатом натрію, хлоргексидин із едетатом натрію, едетат натрію із спиртом бензиловим [8, 12, 13].

Враховуючи несумісність більшості антимікробних консервантів з БАР (наприклад, бензалконію хлорид) [8, 12, 13], нами розглянуто можливість застосування нижченаведених речовин.

Парабени (ніпагін, ніпазол) є ефективніші проти дріжджів і цвілі, ніж проти бактерій, діють повільно, неефективні відносно синьогнійної палички. Їх ефективність залежить від рН (активні в області рН від 4 до 8, із збільшенням рН ефективність падає через утворення фенолят-іона) і довжин алкільного радикала (збільшується із зростанням числа атомів вуглецю). Парабени мають обмежену розчинність, яка зменшується зі збільшенням розміру алкільного радикала. У зв'язку з цим приготування їх розчинів вимагає підвищеної температури. Парабени схильні до гідролізу з утворенням малоактивної п-гідроксибензойної кислоти у слаболужних розчинах і у присутності слабких лугів та сильних кислот. Термічна стабільність також залежить від рН середовища. Для збільшення активності ці речовини застосовують переважно в комбінації з діючою концентрацією 0,2 % [12, 13].

Бензиловий спирт володіє бактеріостатичною дією і використовується як антимікробний консервант у різних ЛФ, включаючи пероральні і парентеральні лікарські форми, в концентраціях до 2,0 % об/об проти грампозитивних бактерій, цвілі, грибків і дріжджів. Типовою концентрацією є 1 % об/об, яку можна використовувати в продуктах з білками, пептидами і низькомолекулярними речовинами. Оптимальною є активність при рН нижче 5; незначною є активність при рН понад 8. Антимікробна активність знижується в присутності неіонних ПАР, таких як полісорбат 80. Проте зниження активності менше, ніж у випадку з ефірами гідроксибензоату або четвертинними амонієвими сполуками [12, 13]. Активність бензинового спирту може також зменшуватися внаслідок несумісності з деякими пакувальними матеріалами, зокрема з поліетиленом. Бензиловий спирт окиснюється повільно на повітрі до бензальдегіду і бензойної кислоти; він не вступає в

реакцію з водою. Водні розчини можуть бути стерилізовані фільтрацією або автоклавуванням; деякі розчини можуть розкладатися до бензальдегіду при автоклавуванні.

Деякі консерванти неефективні проти деяких штамів синьогнійної палички. Ефективним способом підвищення дії є комбінування з етилендіамінтетраоцтовою кислотою та її солями (типовий представник в назальних препаратах – едетат натрію) [12, 13]. Слід зазначити, що едетат натрію не є прямим консервантом. У назальних препаратах його використовують для посилення антимікробної активності інших консервантів проти грамнегативних бактерій як синергіст. Механізм дії пов'язаний з утворенням едетатом натрію хелатних комплексів з іонами магнію і кальцію, які здійснюють іонне зшивання ліпополісахаридів в мембрані мікробної клітини. Внаслідок цього вивільняються ліпополісахариди, що сприяє збільшенню проникності клітинної мембрани. Едетат натрію використовують не лише як синергіст антимікробної дії консервантів, але й як синергіст антиоксидантної дії при використанні в комбінації з прямими антиоксидантами або самостійно, зв'язуючи іони заліза, марганцю, міді, що є каталізаторами реакції окиснення лікарських речовин. Зазвичай використовують в концентрації 0,005–0,1 %.

Вибір антимікробних консервантів для назальних спреїв є доволі складним етапом розроблення, оскільки необхідно врахувати одразу багато важливих моментів: сумісність активного інгредієнта з допоміжними речовинами, оптимальну концентрацію для забезпечення необхідної антимікробної дії, відсутність токсичної і подразнювальної дії у вибраній концентрації, стабільність, відсутність взаємодії з матеріалами первинної упаковки і матеріалами обладнання, що використовується в технологічному процесі.

Отже, можна зробити такий висновок: стабільність спрею залежить від складових препарату, рН, матеріалу пакування, наявності іонів важких металів, умов зберігання препаратів, технології приготування. Тому розроблення нового препарату вимагає комплексного підходу та застосування різних методів стабілізації. Для вибору допоміжних речовин всебічно аналізовано склади препаратів з біологічно активними речовинами у формі розчинів, присутніх на фармацевтичному ринку, а також описаних у науковій літературі [14]. Враховуючи форму рЛ-7, в який діюча речовина застосовується в дослідженнях, було обрано такі ДР: антимікробні консерванти – ніпагін та бензиловий спирт; посилювач антимікробної дії консервантів та синергіст антиоксидантної дії – едетат натрію; стабілізатори – полівінілпіролідон (ПВП), поліетиленгліколь 400 (ПЕГ 400), гіпромелоза (ГПМЦ) (табл. 2).

Таблиця 2

Функціональне призначення допоміжних речовин

Назва допоміжної речовини	Нормативне посилання	Призначення
Вода для ін'єкцій (очищена)	ДФУ	Розчинник
Спирт бензиновий	ДФУ, ЄФ	Антимікробний консервант
Гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза, ГПМЦ)	ЄФ	Стабілізатор
Динатрію едетат (трилон Б),	ДФУ, ЄФ	Комплексоутворювач, посилювач антиоксидантної дії та дії антимікробного консерванту
Поліетиленгліколь 100 (макрогол 400)	ДФУ, ЄФ	Стабілізатор
Ніпагін (метилпарагідрокси-бензоат)	ДФУ, ЄФ	Антимікробний консервант
Полівінілпіролідон	ДФУ, ЄФ	Стабілізатор

Розроблення технологічного процесу. Розроблення технології виготовлення назальних спреїв передбачає вивчення технологічних параметрів та режимів приготування розчину активного інгредієнта та допоміжних речовин, вивчення сумісності складу назальних спреїв з фільтрувальним матеріалом, процесу фільтрації. Оскільки для стабілізації (хімічної та мікробіологічної) препарату обрано речовини різної хімічної природи, розробляли технологію для декількох складів.

Більшість речовин, які обрали для досліджень складу назальних спреїв, добре розчинні у воді при кімнатній температурі відповідно з нормативною документацією, і їх розчинність набагато вища, ніж обрані концентрації. Водночас кожна речовина завдяки фізико-хімічним властивостям має свої особливості. Для розроблення оптимальних параметрів технологічного процесу з врахуванням фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих і допоміжних речовин (розчинність, змочуваність, час розчинення) ми визначили температурний і часовий режими приготування та порядок введення компонентів до розчину.

Дослідження показали, що ПВП та ГПМЦ володіють відносно поганою змочуваністю, тому їх розчинення у воді супроводжується утворенням грудок, внаслідок чого час розчинення збільшується. Одним з прийомів усунення цього є розчинення за підвищеної температури розчину, що також призводить до скорочення часу розчинення речовини. Використання підвищеної температури передбачає необхідність наявності технологічного обладнання для нагрівання та охолодження розчину, що приводить до додаткових енерго- і водовитрат.

ПЕГ 400 розчиняється у воді у будь-яких співвідношеннях. Проте завдяки тому, що ця допоміжна речовина є в'язкою рідиною, виникають труднощі з її кількісним перенесенням до реактора. Також доцільно попередньо розчинити ПЕГ 400 в окремій ємності у невеликій кількості води з подальшим кількісним перенесенням отриманого розчину до реактора.

Едетат натрію добре розчинний у воді, його обрана концентрація не впливає на швидкість розчинення інших компонентів.

Низька розчинність ніпагіну у воді (1 г / 500 мл при температурі 25 °С, 1 г / 20 мл – при температурі 100 °С) створює певні труднощі під час приготування назальних препаратів у вигляді розчинів у необхідній концентрації, що потребує збільшення часу або температури розчинення.

Розчинення бензилового спирту не викликає труднощів під час приготування розчину, враховуючи його розчинність у воді (4 г у 100 г води).

Враховуючи вищенаведену інформацію для приготування обраних досліджуваних складів препарату, запропоновано такі технології (табл. 3).

Таблиця 3

Режим приготування модельних розчинів назального спрею

Компонентний склад розчину, г/л	Режим приготування		
	Температура, °С	Час перемішування, хв	Швидкість перемішування, об/хв
1	2	3	4
Склад 1			
Вода очищена – 0,85 л, ніпагін – 1,71 г	20-25	10-15	150
Розчин ніпагіну – 0,85 л, динатрію едетат – 0,54 г	20-25	5-10	150
Розчин ніпагіну та динатрію едетату – 0,85 л, ПВП – 18,0 г	20-25	20-30	150
Розчин ніпагіну, динатрію едетату та ПВП – 0,85 л, розчин рІЛ-7 – 0,1 л	20-25	5-10	150
Розчин ніпагіну, динатрію едетату, ПВП та розчин рІЛ-7 – 0,95 л, вода очищена до 1 л	20-25	10-15	150
Склад 2			
Вода очищена – 0,85 л, ніпагін – 1,71 г	20-25	10-15	150
Розчин ніпагіну – 0,85 л, динатрію едетат – 0,54 г	20-25	5-10	150
Розчин ніпагіну та динатрію едетату – 0,85 л, ГПМЦ – 9,0 г	20-25	20-30	150
Розчин ніпагіну, динатрію едетату та ГПМЦ – 0,85 л, розчин рІЛ-7 – 0,1 л	20-25	5-10	150
Розчин ніпагіну, динатрію едетату, ГПМЦ та розчин рІЛ-7 – 0,95 л, вода очищена до 1 л	20-25	10-15	150

1	2	3	4
Склад 3			
Вода очищена – 0,85 л, ніпагін – 1,71 г	20-25	10-15	150
Розчин ніпагіну – 0,85 л, динатрію едетат – 0,54 г	20-25	5-10	150
Розчин ніпагіну та динатрію едетату – 0,85 л, ПЕГ 400 – 18,0 г	20-25	5-10	150
Розчин ніпагіну, динатрію едетату та ПЕГ 400 – 0,85 л, розчин рІЛ-7 – 0,1 л	20-25	5-10	150
Розчин ніпагіну, динатрію едетату, ПЕГ 400 та розчин рІЛ-7 – 0,95 л, вода очищена до 1 л	20-25	10-15	150
Склад 4			
Вода очищена – 0,85 л, бензиловий спирт – 16,2 г	20-25	5-10	150
Розчин бензилового спирту – 0,85 л, динатрію едетат – 0,54 г	20-25	5-10	150
Розчин бензилового спирту та динатрію едетату – 0,85 л, ПЕГ 400 – 18,0 г	20-25	5-10	150
Розчин бензилового спирту, динатрію едетату та ПЕГ 400 – 0,85 л, розчин рІЛ-7 – 0,1 л	20-25	5-10	150
Розчин бензилового спирту, динатрію едетату, ПЕГ 400 та розчин рІЛ-7 – 0,95 л, вода очищена до 1 л	20-25	10-15	150

На підставі проведених досліджень було розроблено такі склади препарату (табл. 4).

Таблиця 4

Склад модельних розчинів лікарського препарату

Склад	Концентрація, г/л			
	Склад 1	Склад 2	Склад 3	Склад 4
рІЛ-7	5-20 мг/л	5-20 мг/л	5-20 мг/л	5-20 мг/л
Натрію ацетат	0,41	0,41	0,41	0,41
Оцтова кислота 1 М	0,021	0,021	0,021	0,021
Аргініну гідрохлорид	2,1	2,1	2,1	2,1
Натрію хлорид	0,818	0,818	0,818	0,818
Полісорбат 80	0,1	0,1	0,1	0,1
Динатрію едетат	0,54	0,54	0,54	0,54
Ніпагін	1,71	1,71	1,71	–
ПВП	18,0	–	–	–
ГПМЦ	–	9,0	–	–
ПЕГ 400	–	–	18,0	18,0
Бензиловий спирт	–	–	–	16,2
Вода очищена	до 1 л	до 1 л	до 1 л	до 1 л
<i>pH</i>	4,0	5,0	5,0	5,0

Висновки. З використанням наявних наукових знань щодо властивостей досліджуваного об'єкта рІЛ-7, досвіду роботи в галузі створення ЛЗ розроблено модельні склади лікарського препарату у формі назального спрею, що мають потенціальні якість та ефективність. Подальші дослідження будуть спрямовані на підтвердження запланованої якості, ефективності та безпеки назального спрею з використанням таких методик, як електрофорез в поліакриламідному гелі, ексклюзивна хроматографія, спектрофотометричні методи, специфічна активність, обернено-фазова

рідинна хроматографія, імуноферментні аналізи для визначення залишкової ДНК та білків клітини хазяїна, визначення осмоляльності.

1. *B cell precursor growth-promoting activity. Purification and characterization of a growth factor active on lymphocyte precursors* / A. E. Namen [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1988. – Vol. 167 – P. 988–1002.
2. Луценко Т. М., Галкін О. Ю., Карпенко О. Я. та ін. Обґрунтування параметрів стандартизації препаратів на основі рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини // *Вісник Національного університету “Львівська політехніка”. Серія “Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – 2015. – Вип. 812. – С. 175–183.
3. Луценко Т. Н., Галкин А. Ю. Обоснование биотехнологических подходов получения интерлейкина-7 человека рекомбинантного // *Труды Белорусского государственного технологического университета. Серія “Химия, технология органических веществ и биотехнология”*. – 2015. – № 4 (177). – С. 188–197.
4. Порва Ю. І., Рибалко С. Л., Дядюн С. Т. та ін. Дослідження противірусної активності рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини на різних моделях експериментальної вірусної інфекції гепатиту С // *Наукові вісті Національного технічного університету України “Київський політехнічний інститут”*. – 2015. – № 3. – С. 52–60.
5. Луценко Т.М. Біологічна стандартизація препаратів рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини // *Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції “Біотехнологія XXI століття” присвяченої 135-й річниці від дня народження Олександра Флемінга (22 квітня 2016 р., м. Київ)*. – К.: НТУУ “КПІ”, 2016. – С. 53.
6. Новые разработки для анализа размеров частиц фармацевтических спреев и аэрозолей “Фармацевтическая отрасль”, апрель № 2 (37) 2013. С. 72–75.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 423.8:2013. – Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів / О. Безугла, М. Ляпунов, О. Соловйов. – К.: МОЗ України. – 2013. – 52 с.
8. *Технология и стандартизация лекарств* / Под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Харьков: РИРЕГ, 2000. – Т. 2. – 784 с.
9. Заявка 2014/377218 США, МПК А61К 38/20, А61К 38/21, А61Р 45/06. *HCV Immunotherapy* / Michel Morre, Boulogne [et al.] (Франція). – № 14/236,079; заявл. 02.08.2012; опубл. 25.12.2014. – 11 с.
10. Заявка 2015/00105738 США, МПК С07К 16/24. *IL-17 Antibody formulation* / Vincent John Corvari [et al.] (США). – № 14/379,755 заявл. 01.03.2013; опубл. 08.01.2015. – 13 с.
11. Пат 80373 Україна, МПК А61К 38/21, А61К 47/00, А61К 9/08, А61Р 27/02. *Розчин інтерферону для назального та очного застосування* / Костюк Г. В., Борщевська М. І., Жебровська Ф. І. (Україна). – № а200609049; заяв. 15.08.2006; опубл. 10.09.2007. – 3 с.
12. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* / Ed. By Raymond C. Rowe, Paul J. Shskey, Siân C. Owen. – London: Pharm. Press, 2009. – 917 с.
13. Валевко С. А. Консервация глазных капель / С. А. Валевко, В. Б. Бредис // *Фармація*. 1992. – № 4. – С. 62–67.
14. Валевко С. А. Консервация глазных капель / С. А. Валевко, В. Б. Бредис // *Фармація*. 1992. – № 4. – С. 62–67.
15. *Державний реєстр лікарських засобів України*. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>.