

Е. А. Харенко¹, Н. И. Ларионова², Н. Б. Демина¹

МУКОАДГЕЗИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ (ОБЗОР)

¹ Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия, E-mail: kharenko@list.ru;

² МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Обзор посвящен современным мукоадгезивным лекарственным формам. Применение гидрофильных полимеров удлиняет время удерживания лекарственной формы на слизистой ткани, что ведет к постепенному высвобождению действующего вещества и лучшей переносимости со стороны пациента. Для объяснения возникающих мукоадгезивных взаимодействий рассматриваются как особенности структуры слизистой ткани, так и свойства полимеров. Отдельный раздел посвящен преимуществам и недостаткам некоторых мукоадгезивных лекарственных форм (таблеток, пленок, гелей, микрокапсул и наноносителей) и обсуждению разрабатываемых, а также коммерчески доступных лекарственных средств на основе мукоадгезивных полимеров.

Ключевые слова: муцин, мукоадгезивные полимеры для применения в фармации

Среди различных путей модификации лекарственных форм (ЛФ) для повышения их биодоступности явление мукоадгезии (способности объекта удерживаться на слизистых оболочках) занимает особое место. Являясь воротами на пути в организм питательных веществ, антигенов, лекарственных средств (ЛС), слизистая ткань обеспечивает усвоение необходимых организму веществ и защиту от чужеродных. Увлажненная поверхность и постоянное движение слизистой ткани препятствуют прочному закреплению и длительному удерживанию традиционных ЛС. Поэтому преодоление защитной и барьерной функции слизистой лежит в основе решения проблем пониженной биодоступности. Адгезия мукоадгезивных ЛС (МЛС) на слизистых оболочках ведет к возрастанию концентрации лекарственных веществ (ЛВ) в месте аппликации и позволяет снижать общую вводимую дозу ЛВ как при системном введении [1–8], так и при местном применении [1, 9–13].

Очевидно, что при разработке мукоадгезивных лекарственных форм необходимо понимание причин и механизмов взаимодействия между ЛС и компонентами слизистой ткани в условиях организма. И, хотя само направление начало формироваться только в 80-х гг. XX века с момента опубликования работы Парка и Робинсона [14], мукоадгезия как способ воздействия на продолжительность контакта ЛС и слизистой оболочкой ткани сразу же заинтересовала технологов. Поэтому в настоящее время ведутся как фундаментальные, так и прикладные исследования, что говорит о перспективности данного направления для биофармации.

Строение и функции слизистых оболочек

Слизистые оболочки (мукоза) представляют собой увлажненные поверхности, выстилающие стенки органов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, внутреннюю часть глазных век, а также носовую и ротовую полости, половые органы [1, 6, 7, 15–17]. Таким образом, слизистая — это ткань, занимающая огромную площадь, в одном лишь тонком кишечнике за счет многочисленных пальцеобразных выростов

стенки кишки, а также микроворсинок плазматической мембраны эпителиоцитов площадь поверхности слизистой достигает 300 м², что более чем в 100 раз превышает площадь поверхности кожи [18].

Строение слизистой полости рта представлено на рис. 1. Слой гелеобразной слизи (1) покрывает эпителий (2), под которым расположена соединительная ткань *lamina propria* (3), обильно снабжаемая кровеносными и лимфатическими сосудами; еще ниже может находиться тонкий слой гладкомышечной ткани (4). Толщина слоя слизистой варьирует на различных поверхностях слизистых тканей от 50–500 мкм в желудке и до менее 1 мкм в полости рта [5–7, 19].

Эпителий может быть как однослойным (желудок, тонкий и толстый кишечник и бронхи), так и многослойным (в пищеводе или влагалище). Верхний слой содержит бокаловидные клетки, секретирующие компоненты слизистой непосредственно на поверхность эпителия. Специализированные железы, продуцирующие компоненты слизистого слоя, могут также располагаться под эпителием [1, 6, 7, 19]. Влажную поверхность ткани создает наличие слизи — вязкого гелеобразного секрета, в состав которого входят гликопротеины, липиды, неорганические соли и до 95 % воды [1, 6, 20]. Слизь может быть как постоянно, так и периодически секретируемой. Объем секреции может изменяться под воздействием внешних и внутренних факторов [1, 5, 6, 19, 20].

Гликопротеины (муцины) — наиболее важные компоненты слизи, отвечающие за ее гелеподобную структуру, когезию и антиадгезивные свойства [17]. Несмотря на разные участки секреции в организме, гликопротеины обычно обладают сходным строением (рис. 2) и представляют собой сильно гликозилированные молекулы белка с молекулярной массой, достигающей $5 \cdot 10^5$ [21]. В пространстве гликопротеины образуют разветвленную макромолекулярную сеть с большим числом петель (рис. 2, б) [5–7, 20].

Полипептидная цепь содержит 800–4500 аминокислотных остатков и характеризуется 2 типами обла-

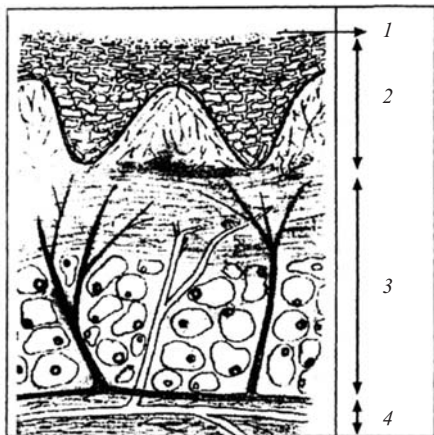


Рис. 1. Строение слизистой полости рта: 1 — слой слизи, 2 — эпителий, 3 — соединительная ткань (*lamina propria*), 4 — слой гладких мышц [1].

стей — сильно гликозилированными (рис. 2, *a*, на рис. 2, *б* обозначены утолщенными линиями) и не содержащими углеводных боковых цепей (на рис. 2, *б* показаны тонкими линиями). Гликозилирование повышает устойчивость молекулы к протеолитическому гидролизу [7, 20, 21].

Концевые домены гликопротеина (С- и N-) являются участками, содержащими более 10 % цистеина. Данные части доменов ответственны за образование больших олигомеров муцина в результате формирования дисульфидных связей [5]. Основная же часть протеинового каркаса в основном представляет собой повторяющиеся последовательности серина, треонина и пролина [5, 6, 17].

Олигосахаридные последовательности закреплены на 63 % белкового ядра, прикрепляясь к каждому третьему остатку в границах гликозилированных регионов, что дает в результате около 200 углеводных цепей на молекулу гликопротеина [16]. Каждая углеводная боковая цепь содержит от 2 до 20 остатков сахаров. В результате доля углеводных участков в молекулярной массе гликопротеина может составлять более 80 % [7]. Так как полисахаридные боковые цепи обычно оканчиваются либо фукозой, либо сиаловой кислотой (N-ацетилнейраминавая кислота, $pK_a = 2,6$), гликопротеины заряжены отрицательно при физиологических значениях pH [16].

Муцины человека подразделяются на “заякоренные”, т.е. связанные с мембраной, и секретируемые. Секретируемые муцины также могут подразделяться на формирующие гель или растворимые на основании их способности образовывать ассоциаты. Связанные с мембраной муцины содержат короткий, направленный в сторону цитоплазмы хвост, гидрофобный, заякоренный в толщине мембраны домен, который удерживает молекулу на апикальной поверхности клетки, и внеклеточный домен, содержащий, как правило, повторяющиеся гликозилированные последовательности. Протяженность гликозилированного участка, как было установлено, может достигать 200 – 500 мкм от поверх-

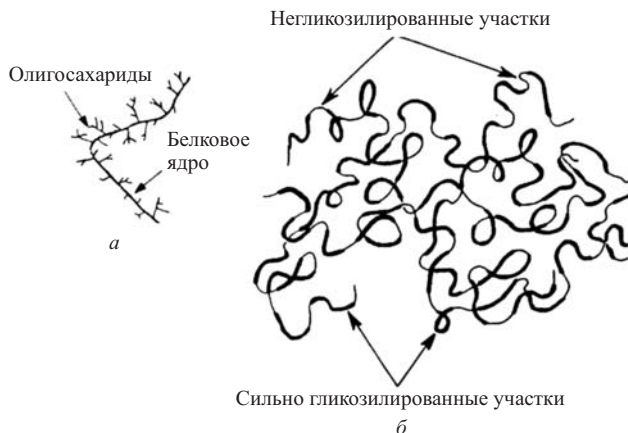


Рис. 2. Строение гликопротеина (схемы): *a* — строение разветвленного блока, *б* — образование сетчатой структуры [20].

ности клетки, в зависимости от количества присутствующих повторяющихся последовательностей [16].

Основные функции слизистой — это защита и смазка подлежащего эпителиального слоя [6, 16, 17]. В желудочно-кишечном тракте слизистая облегчает продвижение пищевого комка по пищеварительному каналу и защищает эпителий от повреждающих воздействий, создаваемых собственными перистальтическими движениями и протеолитическими ферментами [5]. Компоненты слизистой, секретируемые на поверхность глаза бокаловидными клетками, плотно прилегают к гликокаликсу роговично-конъюнктивальных эпителиальных клеток, защищают эпителий от повреждения и облегчают передвижение глазных век [16].

Мукоадгезивные полимеры

В середине прошлого века было отмечено, что добавление в состав ЛФ некоторых полимеров, например камедей, удлиняет время нахождения ЛС на поверхности слизистой и повышает эффективность антибиотикотерапии [22]. С развитием теории мукоадгезии и совершенствованием практических методов многие полимеры, разрешенные к применению в фармации, а также новые материалы и их смеси, были исследованы на наличие мукоадгезивных свойств. Классификация мукоадгезивных полимеров и примеры приведены в табл. 1.

Мукоадгезивный полимер (МАП) должен характеризоваться определенными физико-химическими свойствами, включая гидрофильность, большое количество групп, способных образовывать водородные связи, подвижность цепей, достаточную для диффузии, как через слизь, так и эпителиальную ткань [1, 16, 17, 20, 21, 23, 24]. Способность оттягивать воду с поверхности слизистой в сухом виде ведет к сильному первоначальному взаимодействию [25]. При увлажнении МАП образуют вязкие жидкости, что увеличивает время пребывания их на поверхности слизистой и способствует в дальнейшем возникновению адгезивных взаимодействий, к которым относятся [1, 5, 17, 20, 25]:

– механические и физические взаимодействия, например переплетение гибких цепей полимера и муцина,

- водородные связи,
- гидрофобные взаимодействия,
- ван-дер-ваальсовы взаимодействия,
- электростатические взаимодействия,
- ковалентные связи,
- распознавание специфических лигандов (лектины — сахара и др.).

Исследователи фокусируют свое внимание на разработке мукоадгезивных систем, образующих контакт с поверхностью за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий и водородных связей. Хотя данные силы являются слабыми, достаточно сильная адгезия может быть достигнута за счет образования многочисленных участков взаимодействия [1]. Поэтому полимеры с высокой молекулярной массой и большим содержанием полярных групп (таких как COOH и OH) могут характеризоваться более сильной мукоадгезией с минимумом токсических эффектов [1]. Считаются многообещающими анионные полиэлектролиты, например производные целлюлозы и акрилаты [21]. В настоящее время хитозан является единственным МАП, содержащим положительно заряженные группы, с доказанным отсутствием токсического действия [26 – 28], изучается возможность его применения в офтальмологии [29, 30].

Мукоадгезивы специфического действия

Многие МАП характеризуются недостатком специфичности. В случае перорального применения ЛФ, если всасывание действующих веществ должно происходить в определенной области ЖКТ, недостаток специфичности приводит к тому, что полимер закрепляется в первом же на пути следования отделе или покрывается муцином, находящимся в растворенном/взвешенном состоянии, и проходит ЖКТ без контакта с поверхностью слизистой [5].

Специфичной мукоадгезией обладает ряд биологических молекул, узнаваемых структурами-мишенями на поверхности клеток или в толще слизистой. Направленная доставка ЛС к эпителиальным М-клеткам пейеровых бляшек кишечника, обладающим выраженной пиноцитарной функцией, была рассмотрена в обзоре [5]. Примерами молекул, проявляющих свойство специфичной мукоадгезии, являются лектины, витамин В₁₂, антитела, фибрин и инвазин бактерий [6]. Встраивание подобных молекул в жидкие и твердые МЛФ создает дополнительные преимущества по специфичности и направленности действия и может превышать эффективность существующих на сегодняшний день пероральных лекарственных форм в несколько раз [31].

Таблица 1

Классификация мукоадгезивных полимеров [6]

Признак, положенный в основу классификации	Класс	Примеры
Источник	Натуральные и модифицированные природные полимеры Синтетические	Агароза, хитозан, желатин гиалуроновая кислота, каррагинан, пектин, натрия альгинат Производные целлюлозы КМЦ, тиолированная КМЦ, Na-КМЦ, гидроксиэтилцеллюлоза, ГПЦ, ГПМЦ, метилцеллюлоза, метилгидроксиэтилцеллюлоза Полимеры на основе поли(мет)акриловой кислоты Карбопол, поликарбофил, полиакриловая кислота, полиакрилаты, сополимер акриловой кислоты и ПЭГа, сополимер метилвинилового эфира и метакриловой кислоты, поли-2-гидроксиэтилметакрилат, сополимер акриловой кислоты и этилгексилакрилата, полиметакрилат, полиалкилцианаакрилаты: полиизобутилцианаакрилат, полиизогексилцианаакрилат Другие поли-N-2-гидроксипропилметакриламид, полиоксиэтилен, ПВС, ПВП, тиолированные полимеры
Растворимость в воде	Водорастворимые Водонерастворимые	Карбопол, ГЭЦ, ГПЦ (< 38 °С), ГПМЦ (холодная вода), ПАК, Na-КМЦ, альгинат натрия, хитозан (водные растворы кислот) Этилцеллюлоза, поликарбофил
Заряд	Катионные Анионные Незаряженные	Аминодекстран, диметиламиноэтилдекстран, хитозан, кватернизованный хитозан Хитозан-ЭДТА, ПАК, карбопол, поликарбофил, пектин, натрия альгинат, Na-КМЦ, КМЦ Гидроксиэтилированный крахмал, ГПЦ, ПЭГ, ПВС, ПВП
Возможный механизм образования биоадгезивных связей	Ковалентные Водородные связи Электростатические взаимодействия	Цианакрилат Акрилаты, карбопол, поликарбофил, ПВС Хитозан

Примечание: КМЦ — карбоксиметилцеллюлоза, ГПМЦ — гидроксипропилметилцеллюлоза, ПЭГ — полиэтиленгликоль, ПВС — поливиниловый спирт, ПВП — поливинилпирролидон, ГЭЦ — гидроксиэтилцеллюлоза, ГПЦ — гидроксипропилцеллюлоза, ПАК — полиакриловая кислота, ЭДТА — этилендиаминтетраацетат.

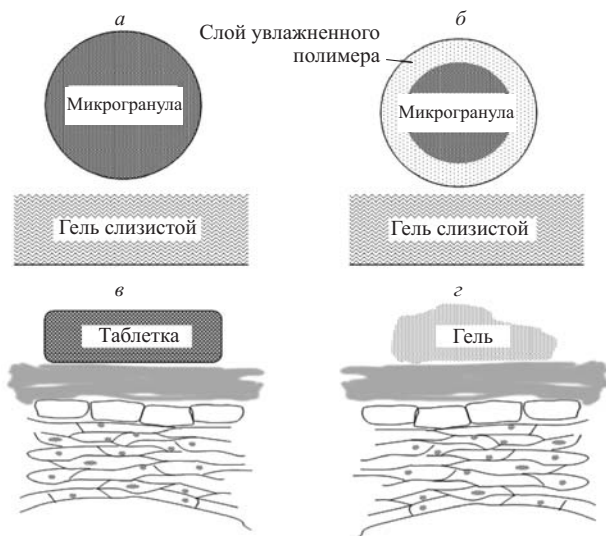


Рис. 3. Варианты взаимодействия ЛФ и слизистой поверхности [25]: а) сухая или частично увлажненная ЛФ вступает в контакт с подлежащей поверхностью слизистой (например, микрогранулы аэрозоля, применяемого в полости носа); б) полностью увлажненная ЛФ вступает в контакт с подлежащей поверхностью слизистой (например, суспензия микрогранул в ЖКТ); в) сухая или частично увлажненная ЛФ вступает в контакт с тонкими/прерывистыми слоями слизистой ткани (например, таблетка, закрепленная на поверхности буккальной слизистой); г) полностью увлажненная ЛФ вступает в контакт с тонкими/прерывистыми слоями слизистой ткани (например, гель, применяемый в гинекологии)

Механизмы мукоадгезии

Мукоадгезия возникает между разными типами слизистых оболочек и лекарственных форм, которые могут быть твердыми, вязкими и жидкими, и, похоже, что никакая универсальная теория не может объединить все наблюдаемые типы мукоадгезивных взаимодействий (рис. 3).

Несколько теорий (электронная [32], адсорбционная [33], диффузионная [17], теория смачивания [34]) было предложено для объяснения механизмов взаимодействия полимеров и гликопротеинов, но каждая из них объясняет суть наблюдаемых явлений лишь частично [6, 7, 10, 17, 25]. Вначале должен произойти плотный контакт между мукоадгезивным полимером и биологической тканью, обусловленный достаточным увлажнением поверхности слизистой и набуханием адгезива [25]. После этого происходит диффузия цепей полимера (обладающих достаточной гибкостью) в зазоры, петли и поры гликопротеиновой сети (диффузионная теория) [17]. Вслед за механическим переплетением устанавливаются слабые первичные, преимущественно нековалентные связи (адсорбционная теория) [7, 17]. Шероховатости поверхности слизистой облегчают закрепление ЛФ [5, 7]. Для поверхностей с достаточно гладким рельефом приобретает значение вязкость ЛФ и способность полимера к смачиванию и набуханию (теория смачивания) [7]. Электронная теория связывает возникающее взаимодействие с переносом электрона между слоями полимера и муцина, в

физиологических условиях заряженных противоположно [1].

Муцины содержат значительное количество групп, способных образовывать водородные связи: гидроксильные на боковых углеводных цепях, аминогруппы протеинового каркаса, карбоксильные и сульфогруппы терминальных участков боковых цепей. Поэтому обоснованным является предположение, что образование водородных связей играет ключевую роль в возникновении мукоадгезии. Маловероятно, чтобы с учетом строения муцина и его пространственной структуры, группы протеинового каркаса играли важную роль во взаимодействиях с полимерами [21]. За счет покрытия большей части молекулы углеводными цепями, образующими шетинистую структуру, группы аминокислотной последовательности экранированы и не доступны для образования взаимодействий с диффундирующими цепями полимера. Поэтому карбоксильные группы и сульфогруппы терминальных участков боковых цепей, которые к тому же обращены наружу к поверхности молекулы, могут играть главную роль в образовании водородных связей с полимерами [21].

На основании знаний природы мукоадгезивного взаимодействия, факторов, влияющих на силу образуемого сцепления между полимером и слизистой (табл. 2), разработчики могут комбинировать вещества в составе ЛФ для получения лекарственного средства с заданными свойствами, например, с модифицированным высвобождением ЛВ [7, 21, 23, 25]. Технологию также следует учитывать, что сильный мукоадгезив может удерживаться в месте аппликации весьма непродолжительное время из-за потери прочностных свойств при избыточном увлажнении. Поэтому МАП добавляют в состав полимерной матрицы или модифицируют ими поверхность ЛФ [21]. И тот, и другой способ были впервые предложены Николасом Пеппасом (Nicholas A. Peppas), выдвинувшим диффузионную теорию мукоадгезии [17]. В частности, изучено взаимодействие модифицированной ПЭГ поверхности лекарственных носителей и слизистых оболочек [35].

Факторы, влияющие на мукоадгезию

Мукоадгезия — свойство, для проявления которого важны и биоадгезивный полимер, и среда, в которую он помещается [6, 8, 17]. Особенности мукоадгезивов, слизистой, а также другие факторы, способные влиять на силу и продолжительность мукоадгезивного взаимодействия обобщены в табл. 2.

Пути применения МЛС

Применение мукоадгезивных полимеров обусловило прогресс технологии буккальных лекарственных форм. В данном случае удержание ЛФ осложнено постоянным образованием слюны (0,5 – 2 л/сут) и подвижностью тканей. Время нахождения лекарств в полости рта обычно мало и составляет менее 5 – 10 мин [1, 6]. Тем не менее анатомическое строение слизистой, ее сравнительно высокая проницаемость по сравнению с кожей и поступление веществ напрямую в системное кровообращение с исключением эффекта первого прохождения через печень, а также доступ-

ность, возможность локализации участка аппликации и быстрого удаления в случае проявления побочных эффектов относятся к явным преимуществам применения лекарственных препаратов в полости рта по сравнению с другими путями применения [1, 6]. Площадь поверхности буккальной слизистой (внутренняя сторона щеки и часть десны) относительно невелика и составляет у человека менее 50 см² [6], но в отличие от сублингвальной области полости рта, буккальная область используется для системной терапии хронических заболеваний, а не в случаях, когда нужно получить быстрый ответ со стороны пациента. Постепенное поступление ЛВ в системный кровоток и пролонгированное действие препарата оказались возможными за счет меньшей проницаемости и подвижности буккальной области по сравнению с сублингвальной и специально подобранных составов МЛФ, обеспечивающих прочное закрепление [1].

Еще одно направление развития МЛС — интраназальные ЛФ [3, 7, 15, 36 – 39]. Под эпителием слизистой полости носа находится большая сеть кровенос-

ных сосудов для эффективного всасывания ЛВ. Здесь, как и в случае слизистой полости рта, кровоток направлен напрямую в системную циркуляцию. Однако интраназальный путь введения тоже имеет ряд ограничений, к которым прежде всего относится мукоцилиарный клиренс — важнейший физиологический механизм для санации дыхательных путей [40]. Чужеродные частицы и патогенные микроорганизмы захватываются и удерживаются слоем слизи, а затем с помощью ресничек, находящихся на поверхности цилиарных клеток и совершающих колебательные движения, выводятся в ЖКТ, где нейтрализуются [7]. Реснитчатый эпителий полости носа многократно увеличивает эффективную площадь поверхности для всасывания ЛВ — до 150 см² [41]. Поэтому биодоступность МЛС, применяемых в полости носа, может быть в некоторых случаях сопоставима с биодоступностью инъекционных ЛС [7, 15].

Пероральный путь применения, оставаясь самым предпочтительным среди всех остальных с точки зрения переносимости пациентом, также имеет свои

Таблица 2

Факторы, влияющие на мукоадгезию

Фактор	Характеристика, примеры
Свойства мукоадгезивного полимера	
Молекулярная масса	Низкомолекулярные полимеры лучше проникают в слой слизистой [17]. Высокая молекулярная масса способствует физическому переплетению [1]. Оптимальная молекулярная масса находится в пределах от 10 ⁴ до 4 · 10 ⁶ Да. Полимеры с большой молекулярной массой не будут быстро увлажняться и раскрывать свободные группы для взаимодействия с субстратом, тогда как полимеры с небольшой молекулярной массой будут формировать непрочные гели или быстро растворяться [6]. Для линейных полимеров сила мукоадгезии возрастает с увеличением молекулярной массы, например, в ряду ПЭГ мукоадгезивные свойства усиливаются в ряду: 2 · 10 ⁴ < 2 · 10 ⁵ < 4 · 10 ⁵ . В то же время декстран с очень большой молекулярной массой ~ 2 · 10 ⁷ проявляет мукоадгезию, аналогичную ПЭГ с M _w 2 · 10 ⁵ . Причиной данному явлению может быть конформация молекул [41].
Гибкость полимерных цепей	Необходима для диффузии цепей и их переплетения с муцином [17]. Для полимеров с высокой степенью сшивки подвижность отдельных полимерных цепей уменьшается, что ведет к уменьшению силы мукоадгезии [21].
Способность к образованию водородных связей	Наличие функциональных групп, способных к образованию водородных связей (COOH, OH и др.) [21].
Концентрация	Влияет на доступную для проникновения в слой слизистой длину полимерных цепей; важна в основном для жидких и вязких ЛФ [7].
Степень набухания полимера или ЛФ	Набухание полимера делает возможным механическое переплетение, благодаря раскрытию полимерных цепей, и последующему образованию водородных связей и/или электростатических взаимодействий между полимером и компонентами слизистой [17, 25].
Факторы, зависящие от окружающей среды	
pH	Изменение pH приводит к различиям в степени диссоциации функциональных групп углеводных последовательностей или аминокислот полипептидной цепи, а также полимера [17, 41].
Давление, прикладываемое к системе для закрепления	Влияет на глубину диффузии цепей [6]. Не может контролироваться для систем, применяемых в ЖКТ [8].
Время первоначального контакта	Определяет степень набухания и диффузии полимерных цепей [6]. Не может контролироваться для систем, применяемых в ЖКТ [8].
Увлажнение	Увлажнение необходимо, чтобы мукоадгезивный полимер распространялся по поверхности и создавал “макромолекулярную сетку” достаточного размера для взаимопроникновения молекул полимера и муцина, а также для усиления подвижности полимерных цепей [25]. Однако существует критический уровень гидратации мукоадгезивного полимера, характеризующийся оптимальным набуханием и биоадгезией [6].
Присутствие ионов металлов	Взаимодействие с заряженными группами полимеров и/или слизистой может уменьшать количество участков взаимодействия и прочность мукоадгезивной связи [7].
Физиологические факторы	
Скорость обновления клеток слизистой	Сильно варьирует для различных типов слизистых. Ограничивает время пребывания биоадгезивных систем доставки на поверхности слизистых [25].
Сопутствующие заболевания	Могут изменять физико-химические свойства слизи или ее количество (например, гипо- и гиперсекреция желудочного сока). Повышение температуры тела, язвенная болезнь желудка, колиты, фиброз тканей, аллергический ринит, бактериальная или грибковая инфекция и воспаление [6, 7, 40].
Передвижение тканей	При потреблении жидкости и пищи, разговоре, перистальтике ЖКТ [1, 6].

ограничения [5]. Например, пероральное применение белков, пептидов или нуклеотидов неэффективно, что объясняется недостатком их стабильности в агрессивных средах ЖКТ и низкой проницаемостью слизистых для высокомолекулярных веществ. Мукоадгезивные полимеры могут не только замедлять движение ЛФ по ЖКТ, но и ингибировать действие протеолитических ферментов, и таким образом повышать биодоступность включенных ЛВ, характеризующихся недостатком стабильности [4].

Использование мукоадгезивных полимеров в составе ЛФ для интраназального и перорального применения интересно в отношении внедряемых Всемирной организацией здравоохранения программ мукозальной вакцинации [42, 43]. До недавнего времени главной целью вакцинации был системный иммунный ответ, достигаемый с помощью внутримышечных или подкожных инъекций. Однако большинство патогенов проникает в организм человека через слизистые оболочки, а именно: перорально, интраназально или половым путем [7, 44]. В этом контексте мукозальные вакцины приобретают несколько важных преимуществ, в том числе — развитие местного иммунного ответа, простой способ применения и пониженную частоту побочных эффектов [7, 45]. Кроме того, при использовании мукозальных вакцин нет необходимости привлечения высококвалифицированного медицинского персонала [46]. Поэтому мукозальные вакцины (в том числе поливалентные) являются привлекательным направлением биотехнологии. Разрабатываются и внедряются интраназальные вакцины против гриппа [47], дифтерии [48], столбняка [28] и других инфекций. Добавление в состав вакцины мукоадгезивных полимеров, во-первых, увеличивает сродство к слизистым оболочкам и, во-вторых, повышает стабильность препарата, так как большинство применяемых в настоящий момент вакцин содержат либо белки, либо ДНК и являются очень нестабильными [39].

Местное применение ЛВ в офтальмологии является основным при лечении различных заболеваний глаз [16]. Биодоступность ЛВ при инстилляциях глазных капель очень низка из-за эффективной собственной системы защиты глаз. Анатомическая структура роговицы препятствует быстрому всасыванию, и в результате моргания, фоновой и рефлекторной слезоточивости чужеродные вещества, включая лекарственные субстанции, быстро вымываются с поверхности глаза, не успевая проникнуть внутрь или осуществить свое действие на поверхности роговицы [8, 16, 49, 50]. Как следствие, для достижения терапевтической концентрации ЛВ в слезной жидкости необходимы частые инстилляций глазных капель. Но регулярное применение концентрированных растворов может оказывать повреждающее действие как на слизистую, так и на поверхность глазного яблока [16, 49]. Добавление мукоадгезивных полимеров, взаимодействующих как с компонентами слизистой ткани, выстилающей глазные веки, так и с гликопротеинами, покрывающими роговицу, увеличило время нахождения ЛС на поверхности глаз и повысило эффективность терапии [16].

Основные виды мукоадгезивных ЛФ: преимущества и недостатки

Разнообразие органов-мишеней обуславливает большой выбор ЛФ для применения на слизистых оболочках, а также способов их модернизации.

Твердые МЛФ

Мукоадгезивные таблетки чаще всего разрабатываются для применения в полости рта, также перспективным является применение в гинекологии [6, 19]. Коммерчески успешными оказались таблетки, прикладываемые к буккальной слизистой, о чем свидетельствуют препараты тестостерона (Striant[®], Columbia Laboratories, Inc., США), нитроглицерина (Nitrogard[®], Forest Pharmaceuticals, Inc., США и Suscard[®], Forest Laboratories UK Limited, Великобритания), а также прохлорперазина (препарат, применяемый за рубежом для снятия симптомов тошноты и рвоты) в буккальных таблетках Buccastem[®], Reckitt Benckiser, Великобритания.

Для придания лекарственной форме мукоадгезивных свойств в состав таблеток вводят: карбомеры (Striant[®], [51]), природные смолы и камеди (Buccastem[®], [23]), ГПМЦ (Suscard[®], [23]), а также сочетания полимеров, например, карбопол, поликарбофил, ГПМЦ и Na-КМЦ в буккальных таблетках дилтиазема и метоклопрамида [52].

В случае таблеток, как и других неувлажненных твердых МЛФ, возникновение мукоадгезии происходит за счет дегидратации участка слизистой [10, 25]. Коммерчески доступные таблетки характеризуются медленным растворением и поддержанием терапевтической концентрации ЛВ в крови пациента в течение длительного времени: от 1 – 2 (Buccastem[®]) до 8 ч и более (Striant[®]).

Несмотря на доказанную эффективность местного применения мукоадгезивных буккальных таблеток, например, при лечении кандидозов полости рта [13], главным ограничением для их широкого применения являются размер и форма, поскольку существует требование, чтобы ЛФ образовывала тесный контакт с поверхностью слизистой [10].

Полимерные мукоадгезивные пленки (ПМП) разрабатываются для применения в стоматологии и офтальмологии [9, 12, 53 – 55]. В отличие от таблеток, полимерные пленки являются достаточно пластичными, чтобы принимать форму подлежащей поверхности, а также имеют ряд преимуществ над кремами и мазями, так как могут поддерживать точную дозировку ЛВ в месте аппликации [1, 6].

Глазные пленки — твердая форма, закладываемая за веко или в *cul-de-sac*, появилась около 50 лет назад. Впервые желатиновые пленки с атропином были описаны в Британской фармакопее в 1948 г. [56]. Глазные пленки проявили ряд преимуществ перед жидкими ЛФ, традиционно применяемыми на тот момент в офтальмологии, а именно длительное время удерживания и большой период полувыведения, точность дозирования и повышенную стабильность. Однако разрешенная в 1974 г. к применению и впоследствии включенная в Фармакопею США офтальмологическая

терапевтическая система Окусерт® (Ocuser®[®], Alza [57]) обнаружила при практическом применении ряд недостатков, в том числе перемещение по поверхности глаза и возникающее в результате раздражение, искажение зрительного восприятия и др. [58]. Поэтому, несмотря на свои положительные качества, система Окусерт® не получила широкого распространения для лечения заболеваний глаз. Применение в составе глазных пленок мукоадгезивных полимеров (производных целлюлозы, ПЭГ, акрилатов и др. [16]) создало дополнительные преимущества, так как в результате ЛФ перестала свободно перемещаться по поверхности глаза, и таким образом раздражение и вымывание с поверхности были минимизированы [10, 59]. Недавнее исследование показало, что глазные пленки, содержащие тиолированную полиакриловую кислоту, полимер с улучшенными мукоадгезивными свойствами, являются многообещающим примером твердой ЛФ для офтальмологии [16].

Пленки, применяемые в стоматологии, обычно имеют более сложное строение и напоминают “слоеный пирог”: слой мукоадгезива контактирует со слизистой, а в сторону полости рта обращено покрытие, минимизирующее выход ЛВ и его проглатывание. Полимерная основа (мукоадгезив или дополнительный промежуточный слой) модифицирует высвобождение ЛВ [1].

Полимерные пленки разрабатываются для местного применения противомикробных, противовирусных и обезболивающих агентов: метронидазола [9], ацикловира [55], лидокаина [12], а также веществ, уменьшающих симптомы воспаления, например, триамцинолона ацетонида [53] или аprotинина [60]. Двухслойные пленки, состоящие из мукоадгезивного и защитного слоя и содержащие окситоцин [61], тестостерон [62], а также отечественный препарат тринитролонг [63], являются примерами буккальных мукоадгезивных пленок с системным действием. Изучение пленок с кальцитонином *in vivo* (на кроликах) продемонстрировало, что терапевтические дозы кальцитонина (гормональный препарат пептидной структуры) могут быть достигнуты при буккальном пути введения [2].

Мукоадгезивные микро- и наноносители

Огромный интерес к микрокапсулам и микрогранулам объясняется комплексом их уникальных свойств. Так, несмотря на ограничение содержания включенного ЛВ — основной недостаток большинства методов микрокапсулирования, мукоадгезивные микро- и наноносители по сравнению с остальными твердыми МЛФ образуют огромную площадь контакта для эффективного всасывания ЛВ в кровоток и характеризуются большей биодоступностью [41]. Пролонгированное высвобождение ЛВ, а в некоторых случаях и направленное действие [5], создают дополнительные преимущества для эффективной лекарственной терапии. Мукоадгезивные свойства способствуют образованию плотного контакта с поверхностью слизистой, а небольшой размер — легкому проникновению в участки с затрудненным доступом, захвату и удерживанию в неровностях структуры слизистой (например, между ворсинками кишечника). В случае применения

на поверхности глаз микро- и наноносители не создают ощущения инородного тела или искажения видения [16]. Мукоадгезивные микро- и нанокапсулы, а также микрогранулы подробно рассматриваются в обзорах [5, 8]. Для получения микро- и наноносителей исследователи стараются использовать биосовместимые полимеры (производные целлюлозы, крахмал, полиэтиленгликоль и его сополимеры, поливинилвый спирт, поливинилацетат и эфиры гиалуроновой кислоты) или подвергающиеся биодеструкции биodeградируемые полимеры (полилактиды, полигликолиды, поли(лактид-ко-гликолиды), поликапролактоны и полиалкилцианакрилаты), а также смеси полимеров и полиэлектролитные комплексы [8]. Методы получения микрокапсул и микрогранул описаны в [8, 64, 65].

Проводился целый ряд исследований по применению мукоадгезивных микро- и наноносителей, в том числе по интраназальному введению десмопрессина [37], инсулина [38], местному применению ацикловира в офтальмологии [11], пероральному применению винкамина [5], циклоспорина [29]. В работе [66] повышенная эффективность антибактериальной терапии язвенной болезни желудка суспензией микрогранул на основе этилцеллюлозы и карбопола 934 с амоксициллином объясняется в том числе их мукоадгезивными свойствами. В случае наноносителей стала возможной доставка пептидов на примере кальцитонина *per os* [67]. Интраназально вводимые мукоадгезивные микросферы на основе хитозана, гиалуроновой кислоты и других полимеров при контакте со слизистой набухали и образовывали гель, что увеличивало время пребывания ЛФ в полости носа и повышало биодоступность лекарственных веществ [15, 36, 38, 47, 48].

В настоящее время большинство работ по получению и исследованию мукоадгезивных микро- и наноносителей сосредоточено в научных центрах, и их коммерциализация ограничена сложностью масштабирования при переходе от лабораторных исследований к промышленному выпуску.

Мягкие ЛФ

Преимущества гелей как лекарственной формы включают способность образовывать тесный контакт с поверхностью слизистой и быстро высвобождать лекарственное вещество в месте аппликации [10]. Основной недостаток — невозможность контролировать вводимую дозу ЛВ. Поэтому гели имеют ограниченное распространение для ЛВ с узким интервалом терапевтической дозы или для труднодоступных мест [10], но являются ЛФ удобной для офтальмологии, стоматологии и гинекологии [6, 16, 19]. При добавлении в состав гелей мукоадгезивных полимеров, чаще всего карбомеров, эффективность применения повышается за счет увеличенного времени удерживания на слизистых оболочках и пролонгированного действия [6, 10, 19]. Примерами таких мукоадгезивных гелей являются: в офтальмологии — NyoGel® (тимолол, Novartis, Швейцария; содержит карбомер и ПВС) и Pilo-gel® (пилокарпина гидрохлорид, Alcon Laboratories, Швейцария; содержит карбопол 940); в стоматологии — гель Corsodyl Dental (препарат хлоргексидина глюко-

ната; в составе присутствует ГПМЦ, выпускается GlaxoSmithKline, Великобритания); в гинекологии — Крайнон® (Crinone®, Serono, Швейцария) — препарат прогестерона, а также Зидовал™ (Zidoval™, 3М, США) — вагинальный гель метронидазола; в обоих случаях содержат в качестве мукоадгезивного компонента карбомеры [23].

Гель Зилактин® (Zilactin®, Zila Pharmaceuticals, США) образует при применении мукоадгезивную пленку, которая надежно фиксируется в месте аппликации. Используется для симптоматического лечения проявлений герпеса на губах, содержит бензокаин и лидокаин [10].

Жидкие ЛФ

Жидкости с добавлением МАП могут применяться как в качестве основы для последующего включения ЛВ, так и самостоятельно — для защиты слизистой ткани от повреждающих воздействий [10]. Так, искусственные слезы, применяющиеся для лечения синдрома сухого глаза, например, Viscotears® (Novartis, Швейцария) представляют собой растворы карбомеров, которые закрепляются на поверхности глаза и защищают роговицу [68]. При ксеростомии (*xerostomia*) — повышенной сухости рта вследствие нарушенной секреторной функции слюнных желез — используется искусственная слюна, которая распространяется по поверхности слизистой и удерживается на ней, выполняя защитную функцию [69]. Подобные растворы содержат в качестве мукоадгезивного полимера натрия карбоксиметилцеллюлозу (например Luborant®, Antigen, [10] и Saliveze®, Wyvern, Великобритания [69]).

Мукоадгезивные жидкости используются для защиты слизистой пищевода. Например, раствор натрия альгината, входящего в состав Гавискона (Gaviscon Liquid®, Reckitt Benckiser Healthcare, Великобритания), способен удерживаться на поверхности слизистой пищевода в течение 1 ч после применения и осуществлять защитное действие при гастральном рефлюксе, когда заброс кислого содержимого из желудка в пищевод ведет к повреждению эпителия [10]. Но предполагается, что жидкости с мукоадгезивными компонентами могут использоваться и как основа для последующего введения ЛВ, например, при лечении местных заболеваний пищевода, дисфункции моторики, грибковых инфекций и рака пищевода [10].

Жидкости, образующие гели в месте применения, содержат полимеры, характеризующиеся фазовым переходом и формированием вязко-упругого геля в ответ на различные факторы, в роли которых могут выступать температура, ионная сила или pH [16]. Подобные свойства были отмечены у полоксамеров, пектина, карбопола, гиалуриновой кислоты и некоторых других полимеров [41]. Растворы карбомеров переходят в более вязкое состояние при повышении pH [10]. Smart Hydrogel™ компании GelMed (США) содержит плюроник и полиакриловую кислоту и переходит в гель при нагреве до температуры тела; предполагается, что он будет эффективен для трансмукозальной доставки ЛВ [70]. Образующие гели ЛФ в настоящее время применяются в офтальмологии, например препарат на

основе геллановой камеди — Timoptol-LA® (тимолола малеат, Merck, Sharpe and Dohme, Великобритания) [10]. МЛФ с фазовым переходом удобны для применения интраназально [7]. Компанией West Pharmaceuticals разработана система на основе пектина, которая применяется как назальный спрей и уже в полости носа при контакте со слизистой капли пектина переходят в мукоадгезивный гель [71].

За последние десятилетия, прошедшие с момента публикации первых работ по мукоадгезии, накоплены данные по анатомическому строению и биохимии слизистых оболочек, которые могли бы быть использованы для моделирования доставки ЛВ к специфическим участкам в организме. В то же время нет согласия между учеными о механизмах взаимодействия материалов с компонентами слизистой ткани. Большое количество работ посвящено разработке МЛС и изучению эффективности применения, но и здесь также существуют достаточно серьезные пробелы, так как до сих пор нет общепринятого метода оценки мукоадгезивных свойств. Все это говорит о том, что возможности метода раскрыты еще далеко неполностью и нам только предстоит стать свидетелями стремительного развития направления. Явление мукоадгезии, видимо, будет играть основополагающую роль для непарентеральных ЛФ белковых препаратов, а также вакцин, способных закрепляться на слизистых оболочках и стимулировать местный иммунитет. Мукоадгезивные микро- и наноносители в этом контексте привлекают особое внимание ученых, так как одновременно решают основные проблемы — повышения стабильности и биодоступности ЛВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Birudaraj, R. Mahalingam, X. Li, and B. R. Jasti, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **3**(22), 295 – 330 (2005).
2. Z. Cui and R. J. Mumper, *Pharm. Res.*, **19**(12), 1901 – 1906 (2002).
3. E. Gavini, G. Rassa, M. Cossu, and P. Giunchedi, *J. Pharm. Pharmacol.*, **57**(3), 287 – 294 (2005).
4. H. E. Junginger, J. A. Hoogstraate, and J. C. Verhoef, *J. Contr. Rel.*, **62**(1 – 2), 149 – 159 (1999).
5. G. Ponchel and J.-M. Irache, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **34**(2 – 3), 191 – 219 (1998).
6. N. Salamat-Miller, M. Chittchang, and T. P. Johnston, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **57**(11), 1666 – 1691 (2005).
7. M. I. Ugwoke, R. U. Agu, N. Verbeke, and R. Kinget, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **57**(11), 1640 – 1665 (2005).
8. J. K. Vasir, K. Tambwekar, and S. Garg, *Int. J. Pharm.*, **255**(1 – 2), 13 – 32 (2003).
9. A. Ahuja, J. Ali, and S. Rahman, *Pharmazie*, **61**(1), 25 – 29 (2006).
10. H. Batchelor, *The Drug Delivery Companies Report: Autumn / Winter 2004*, 16 – 19, (2004).
11. I. Genta, B. Conti, P. Perugini, et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **49**(8), 737 – 742 (1997).
12. H. Okamoto, H. Taguchi, K. Iida, and K. Danjo, *J. Contr. Rel.*, **77**(3), 253 – 260 (2001).
13. J. Van Roey, M. Haxaire, M. Kamy, et al., *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **35**(2), 144 – 150 (2004).
14. K. Park and J. R. Robinson, *Int. J. Pharm.*, **198**, 107 – 127 (1984).
15. L. Illum, *J. Contr. Rel.*, **87**(1 – 3), 187 – 198 (2003).
16. A. Ludwig, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **57**(11), 1595 – 1639 (2005).

17. N. A. Peppas and J. J. Sahlin, *Biomaterials*, **17**(16), 1553 – 1561 (1996).
18. А. Хэм, Д. Кормак, *Гистология*, Т. 4, Мир, Москва (2006).
19. C. Valenta, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **57**(11), 1692 – 1712 (2005).
20. D. A. Pecosky and J. R. Robinson, in: *Polymers for Controlled Drug Delivery*, P. J. Tarcha (ed.), CRC Press, Boca Raton Ann Arbor, Boston (1991), pp. 99 – 125.
21. N. A. Peppas, *TUFTAD Haberler (Special Issue)*, 4 – 8 (2005).
22. A. H. Kutscher, E. V. Zegarelli, F. E. Beube, et al., *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, **12**, 1080 – 1089 (1959).
23. H. Batchelor, *CRS Newsletter*, **22**(1), 4 – 5 (2005).
24. V. Grabovac, D. Guggi, and A. Bernkop-Schnurch, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **57**(11), 1713 – 1723 (2005).
25. J. D. Smart, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **57**(11), 1556 – 1568 (2005).
26. S. A. Agnihotri, N. N. Mallikarjuna, and T. M. Aminabhavi, *J. Contr. Rel.*, **100**(1), 5 – 28 (2004).
27. J. Berger, M. Reist, J. M. Mayer, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**(1), 19 – 34 (2004).
28. P. Calvo, C. Remunan-Lopez, J. L. Vila-Jato, and M. J. Alonso, *Pharm. Res.*, **14**(10), 1431 – 1436 (1997).
29. A. M. De Campos, A. Sanchez, and M. J. Alonso, *Int. J. Pharm.*, **224**(1 – 2), 159 – 168 (2001).
30. O. Felt, J. M. Mayer, P. Furrer, et al., *Int. J. Pharm.*, **180**(2), 185 – 193 (1999).
31. C. Bies, C.-M. Lehr, and J. F. Woodley, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **56**(4), 425 – 435 (2004).
32. B. V. Deryaguin, Y. P. Toporov, V. M. Mueller, and I. N. Aleinikova, *J. Colloid Interface Sci.*, **58**, 528 – 533 (1977).
33. W. C. Wake, *Adhesion and the formulation of adhesives*, Applied Science, London (1982), pp. 67 – 119.
34. E. Helfand and Y. Tagami, *J. Chem. Phys.*, **57**, 1812 – 1813 (1972).
35. Y. Huang, W. Leobandung, A. Foss, and N. A. Peppas, *J. Contr. Rel.*, **65**(1 – 2), 63 – 71 (2000).
36. H. R. Costantino, L. Illum, G. Brandt, et al., *Int. J. Pharm.*, **337**(1 – 2), 1 – 24 (2007).
37. H. Critchley, S. S. Davis, N. F. Farraj, and L. Illum, *J. Pharm. Pharmacol.*, **46**(8), 651 – 656 (1994).
38. L. Illum, N. F. Farraj, A. N. Fisher, et al., *J. Contr. Rel.*, **29**, 133 – 141 (1994).
39. M. Koping-Hoggard, A. Sanchez, and M. J. Alonso, *Expert Rev. Vaccines*, **4**(2), 185 – 196 (2005).
40. L. Illum, *J. Aerosol Med.*, **19**(1), 92 – 99 (2006).
41. J. W. Lee, J. H. Park, and J. R. Robinson, *J. Pharm. Sci.*, **89**(7), 850 – 866 (2000).
42. P. Duclos, *Vaccine*, **22**(15 – 16), 2059 – 2063 (2004).
43. L. Jodar, P. Duclos, J. B. Miltien, et al., *Vaccine*, **19**(13 – 14), 1594 – 1605 (2001).
44. D. T. O'Hagan and R. Rappuoli, *Pharm. Res.*, **21**(9), 1519 – 1530 (2004).
45. E. C. Lavelle and D. T. O'Hagan, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **3**(6), 747 – 762 (2006).
46. S. Trolle, A. Andremont, and E. Fattal, *STP Pharma Sciences*, **8**(1), 19 – 30 (1998).
47. R. C. Read, S. C. Naylor, C. W. Potter, et al., *Vaccine*, **23**(35), 4367 – 4374 (2005).
48. K. H. Mills, C. Cosgrove, E. A. McNeela, et al., *Infect. Immun.*, **71**(2), 726 – 732 (2003).
49. Th. F. Vandamme and L. Brobeck, *J. Contr. Rel.*, **102**(1), 23 – 38 (2005).
50. Н. Б. Чеснокова, *Дис. докт. биол. наук*, Москва (1991).
51. Патент США № 6248358 (2001).
52. N. A. Nafee, F. A. Ismail, N. A. Boraie, and L. M. Mortada, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **30**(9), 995 – 1004 (2004).
53. M. K. Chun, B. T. Kwak, and H. K. Choi, *Arch. Pharm. Res.*, **26**(11), 973 – 978 (2003).
54. S. F. Huang, J. L. Chen, M. K. Yeh, and C. H. Chiang, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **21**(6), 445 – 453 (2005).
55. S. Rossi, G. Sandri, F. Ferrari, et al., *Pharm. Dev. Technol.*, **8**(2), 199 – 208 (2003).
56. The British pharmacopoeia 1948, The General Council of Medical and Registration of the United Kingdom, London (1948).
57. Патент США № 3828777 (1974).
58. P. Sihvola and T. Puustjarvi, *Acta Ophthalmol. (Copenh.)*, **58**(6), 933 – 937 (1980).
59. Ю. Ф. Майчук, *Глазные лекарственные пленки*, Медицина, Москва (1986).
60. Н. И. Ларионова, Н. А. Мороз, Н. Г. Балабушевич и др., *Вестник МГУ*, Сер. 2, Химия, **36**(2), 139 – 145 (1995).
61. C. Li, P. P. Bhatt, and T. P. Johnston, *Pharm. Dev. Technol.*, **2**(3), 265 – 274 (1997).
62. S. Jay, W. Fountain, Z. Cui, and R. J. Mumper, *J. Pharm. Sci.*, **91**(9), 2016 – 2025 (2002).
63. В. И. Метелица, А. Б. Давыдов, *Тер. архив*, **5**, 54 – 59 (1980).
64. R. Arshady (ed.), *Microspheres, Microcapsules and Liposomes*, MML Series, Vol. 1 – 5, Citus Books Ltd., London (1999 – 2002).
65. В. Д. Солодовник, *Микрокапсулирование*, Химия, Москва (1980).
66. Z. Liu, W. Lu, L. Qian, et al., *J. Contr. Rel.*, **102**(1), 135 – 144 (2005).
67. H. Takeuchi, H. Yamamoto, and Y. Kawashima, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **47**(1), 39 – 54 (2001).
68. J. Albiets, G. Napper, and I. Douglas, *Clin. Exp. Optom.*, **86**(2), 131 – 132 (2003).
69. A. Preetha and R. Banerjee, *Trends Biomater. Artif. Organs*, **18**(2), 178 – 186 (2005).
70. A. M. Potts, S. Jackson, N. Washington, et al., *Proc. of 24th Int. Symp. Control. Release Bioact. Mater.*, Stockholm, Sweden (1997), pp. 335 – 336.
71. Патент США № 6432440 (2002).

Поступила 02.10.07

MUCOADHESIVE DRUG DELIVERY SYSTEMS (A REVIEW)

E. A. Kharenko^{1*}, N. I. Larionova² and N. B. Demina¹

¹ Department of Pharmacy, Sechenov Medical Academy, Moscow, 119019 Russia;

² Department of Chemistry, Moscow State University, Moscow, 119992 Russia;

* e-mail: kharenko@list.ru

This review focuses on recent literature regarding to mucoadhesive drug delivery systems. The use of hydrophilic polymers prolongs the drug residence time on mucous tissues, thus allowing controlled release and better tolerance of drugs in patients. Explanation of the mucoadhesive interactions is based on the features of both the mucosa structure and the polymer properties. A separate section is devoted to the advantages and disadvantages of some kinds of mucoadhesive dosage forms (tablets, films, gels, microcapsules, and nanoparticles), followed by discussion of the development of new dosage forms and the properties of commercially available formulations based on mucoadhesive polymers.

Key words: mucin, mucoadhesive polymers for pharmaceutical application.