



Эффективность и потенциальные возможности применения витаминов и микроэлементов в форме оральных спреев (обзор)

А. Г. Поливанова✉

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» (РХТУ им. Д. И. Менделеева). 125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9

✉ **Контактное лицо:** Поливанова Анна Геннадьевна. **E-mail:** polivanova.a.g@muctr.ru

ORCID: А. Г. Поливанова – <https://orcid.org/0000-0003-4502-0745>.

Статья поступила: 19.07.2024

Статья принята в печать: 27.01.2025

Статья опубликована: 28.01.2025

Резюме

Введение. Современная фармацевтическая разработка позволяет внедрять в практику все больше новых систем и форм доставки активных компонентов лекарственных средств, усиливающих эффективность их действия по сравнению с традиционными подходами. Современный ритм жизни, обуславливающий зачастую неправильное питание и дисбаланс поступления микронутриентов, приводит к необходимости потребления дополнительных их доз в виде различных аптечных препаратов. Достаточно привлекательными для внедрения в фармацевтическую практику в последние годы становятся спреевые формы витаминов и микроэлементов. Такие готовые формы отличаются доступностью производства, простотой использования, легкостью дозирования и достаточно высокой биодоступностью как у здоровых пациентов, так и лиц, имеющих заболевания желудочно-кишечного тракта и прочие проблемы, связанные с потреблением и усваиванием пищи.

Текст. Доставка лекарств через слизистую оболочку полости рта привлекает все больше внимания из-за ее потенциальных преимуществ по сравнению с другими способами введения. До недавнего времени этот путь рассматривался преимущественно для местного применения, однако в последние годы неуклонно растет количество разработок, связанных с использованием полости рта в качестве портала для доставки активных компонентов лекарственных средств, витаминов и микроэлементов в системный кровоток. Различными научными и клиническими коллективами разработаны и исследованы разнообразные формы оральных препаратов для сублингвального и трансбуккального введения. Особый интерес среди них представляют спреевые формы, как наиболее экономически оправданные и удобные в применении. Наибольший спектр таких разработок касается витамина D и B_{12} , что обусловлено, с одной стороны, наиболее острой проблемой их недостаточности и дефицита среди населения планеты, с другой – низкой биодоступностью, на показатели которой негативно может влиять пищевой рацион, состояние здоровья ЖКТ и прочие факторы. Другие микронутриенты, такие как тиамин, ниацин, пиридоксин, аскорбиновая кислота, кофермент Q и железо, также исследуются и выводятся на рынок в виде оральных спреев для сублингвального применения.

Заключение. Имеющиеся на сегодняшний день результаты разработки и сравнительного анализа оральных форм микронутриентов, в частности данные рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствуют об эффективности сублингвального пути введения, которая либо сопоставима, либо превосходит эффективность традиционных путей доставки.

Ключевые слова: готовые формы витаминов и микроэлементов, оральные спреи, сублингвальные и трансбуккальные препараты

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. Г. Поливанова – обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование.

Финансирование. Статья написана при финансовой поддержке ООО «Фрезениус Каби».

Для цитирования: Поливанова А. Г. Эффективность и потенциальные возможности применения витаминов и микроэлементов в форме оральных спреев. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):67–80. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1878>

Efficacy and potentiality of vitamins and micronutrients oral sprays supplementation (review)

Anna G. Polivanova✉

D. I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology, 9, Miusskaya Ploshchad, Moscow, 125047, Russia

✉ **Corresponding author:** Anna G. Polivanova. **E-mail:** polivanova.a.g@muctr.ru

ORCID: Anna G. Polivanova – <https://orcid.org/0000-0003-4502-0745>.

Received: 19.07.2024

Accepted: 27.01.2025

Published: 28.01.2025

Abstract

Introduction. Modern pharmaceutical development enables to introduce into practice more than ever new active ingredients delivery systems and forms enhancing actives activity compared to traditional approach (methods). A nowadays pace of life often providing improper feeding and micronutrients intake imbalance leads to necessary administration of micronutrient additional doses in the form of different pharmacies. Over the last years vitamins and minor nutrient elements spray forms are becoming more attractive for introduction into pharmaceutical practice. These dosage forms are characterized by the production availability, usability, easy dosage and sufficiently high bioavailability for both normal patients and ones having gastrointestinal tract diseases and other problems connecting with the food consumption and digestion.

Text. Drug delivery by oral mucosa attracts more attention due to its potential advantages compared to other methods. Until recently this administration way was considered mainly for topical application. However, in recent years number of developments connecting with oral cavity application as a portal for delivery of drugs active ingredients, vitamins and micronutrients into systemic blood has kept steadily growing. Diverse forms of oral drugs for sublingual and buccal administration have been developed by many scientific and clinical teams. Spray forms among them are of particular interest as the most economically viable and easy to use. Most of these developments deal with vitamins D and B₁₂, which arises from the acutest problems of their deficiency among global population, on the one hand, and low bioavailability due to negative effects by dietary intake, gastrointestinal tract health condition and other factors, on the other hand. Other micronutrients such as thiamin, niacin, pyridoxin, ascorbic acid, coenzyme Q and iron are examined and launched into the market in an oral spray form for sublingual application.

Conclusion. The current results of development and comparison study of micronutrients oral forms, in particular, randomized controlled trial data indicate a sublingual administration efficiency which either is similar to or exceeds traditional administration ways.

Keywords: preparative forms of vitamins and micronutrients, oral sprays, sublingual and transbuccal drug forms

Conflict of interest. The author declares that she has no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Anna G. Polivanova – literature review, writing the text of the article, scientific editing.

Financing. The article was written with the financial support of LLC "Fresenius Kabi".

For citation: Polivanova A. G. Efficacy and potentiality of vitamins and micronutrients oral sprays supplementation. *Drug development & registration*. 2025;14(1):67–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1878>

ВВЕДЕНИЕ

Профилактика и лечение заболеваний с помощью лекарств и биологически активных добавок (БАД) вступают в новую эру, в которой используется все больше инновационных систем доставки, доступных для терапевтического использования. Фармацевтические исследования в настоящее время достаточно пристально сосредоточены на разработке разнообразных систем доставки лекарственных средств и витаминно-минеральных комплексов для

максимального интегрирования активных компонентов в нужный орган или участок либо повышения динамики их накопления в системном кровотоке в неизменном виде и, как следствие, повышения общей биодоступности.

Растущая статистика частоты заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в современном обществе явно указывает на проблему несбалансированного питания как одного из ключевых провоцирующих этиологических факторов. Приверженность современного общества западному стилю

питания, связанному с потреблением большого количества легкоусвояемых углеводов, низкого уровня клетчатки и белка, присутствием в рационе значительной доли искусственных пищевых компонентов (консервантов, стабилизаторов и прочих добавок), а также продуктов, подвергшихся глубокой переработке, употреблением большого количества кофеинсодержащих и газированных напитков, приводит к дисбалансу поступления основных нутриентов из пищи. Кроме того, весьма существенным фактором в этом процессе оказывается нарушение поступления и всасывания необходимых суточных доз микронутриентов – витаминов и микроэлементов, в том числе и тех, которые человек потребляет в виде БАД. Недостаток микронутриентов приводит к развитию различных заболеваний и/или обострению их хронических форм, в том числе заболеваний ЖКТ, что замыкает порочный круг. Помимо рациона питания, повышенный уровень стресса, физиологические изменения, связанные со старением, влияние внешних экологических факторов также приводят к тому, что эффективность пищеварения в целом и всасывания микронутриентов в частности резко ухудшаются. В этой связи решение физиологических проблем, связанных с нарушением всасывания, может заключаться в возможности обходить пищеварительную систему, доставляя активные питательные вещества непосредственно в кровоток. Большой интерес в этом отношении вызывает использование слизистой оболочки полости рта для системной доставки различных лекарственных препаратов и пищевых добавок, включая отдельные витамины, микроэлементы и витаминно-минеральные комплексы.

В настоящее время для введения активных компонентов через ротовую полость разработан и применяется на практике широкий спектр готовых форм лекарств и БАД, включая таблетки, спреи, жидкости для полоскания рта, гели, пасты и пластыри [1–4]. Среди оральных лекарственных форм для системной доставки на рынок поступили жевательные резинки с кофеином и никотином [5], аэрозольные формы инсулина [6, 7] и прочие средства. Трансбуккальные полимерные пленки нашли широкое применение в качестве освежителей дыхания, местных анестетиков, витаминных добавок, вакцин, в качестве средств от аллергии, препаратов для лечения рвотных состояний и хронических приступов, сопровождающих ряд заболеваний [8]. Было показано, что различные варианты таких пленок – с контролируемым высвобождением и быстрорастворимые – могут быть пригодны для маленьких детей и пациентов с дисфагией [9].

Различные коллоидные системы, такие как мицеллы, липосомы, наноэмульсии и полимерные наночастицы, демонстрируют в настоящее время большой потенциал применения в области систем доставки лекарств и витаминов. Их использование в составе различных готовых препаративных форм, а

также для обогащения витаминами пищевых продуктов, позволяет улучшать терапевтический индекс, повышать эффективность и/или снижать их побочные эффекты [10, 11]. В частности, были разработаны трансбуккальный мицеллярный и липосомальный инсулиновые спреи, демонстрирующие на моделях *in vivo* более высокую биодоступность, чем подкожный раствор инсулина, и позволяющие неинвазивно, безболезненно и удобно для пользователя вводить достаточно точную его дозу (сравнимую с инъекцией) [6, 7, 12].

Однако несмотря на широкий спектр разрабатываемых систем и готовых форм для оральной доставки активных компонентов и их потенциально высокую фармакологическую эффективность, одними из наиболее экономически оправданных и привлекательных для разработки и внедрения в фармацевтическую практику остаются спреевые формы в виде простых водорастворимых композиций, которые в последние годы широко используются для введения нутрицевтиков – витаминов, микроэлементов и витаминно-минеральных комплексов. Такие готовые формы БАД отличаются доступностью производства, простотой использования, легкостью дозирования, быстротой действия и достаточно высокой полнотой всасывания как у здоровых пациентов, так и у индивидов, имеющих заболевания ЖКТ и прочие проблемы, связанные с потреблением и усваиванием пищи [13].

Объем мирового рынка витаминных оральных спреев, по данным обзора, представленного на портале «Wise Guy Reports»¹, к концу 2024 года составит более 3,3 млрд долларов США, а к 2032 году, по прогнозам, может превысить 7 млрд долларов США, демонстрируя среднегодовой рост около 11 % в течение прогнозируемого периода (2025–2032 годы). Ключевыми факторами, обуславливающими такой потенциал, можно считать растущую распространенность дефицита ряда витаминов, наблюдаемую практически во всех возрастных группах, а также повышение осведомленности общества о важности приема витаминных добавок.

Среди стран – производителей спреевых готовых лекарственных форм Россия занимает лидирующие позиции, однако на долю оральных препаратов данной группы (в частности, сублингвальных) приходилась по недавним оценкам очень небольшая доля – около 3 % [14]. Тем не менее на Российский рынок в последние годы выведен целый спектр витаминных оральных спреевых препаратов как собственного,

¹ Global vitamin oral spray market research report: by form (liquid, gel, powdered), by application (dietary supplements, pharmaceuticals, cosmetics), by target group (adults, children, seniors), by function (immunity boosters, antioxidants, energy supplements) and by regional (North America, Europe, South America, Asia Pacific, Middle East and Africa) – Forecast to 2032. Available at: <https://www.wiseguyreports.com/reports/vitamin-oral-spray-market>. Accessed: 03.09.2024.

так и зарубежного производства, перечень которых продолжает стремительно пополняться. В частности, компания «Фрезениус Каби» имеет широкую линию спреевых средств «КабиСпрей» для витаминов группы В, витамина D, K₂, C, кофермента Q, а также железа и цинка.

Тем не менее, несмотря на высокие объемы мировых продаж и растущую популярность спреевых форм аптечных препаратов в Европе и США, в нашей стране данная готовая форма БАД все еще не имеет достаточно высокой популярности в обществе. Помимо слабой маркетинговой политики, это может быть обусловлено, в частности, отсутствием каких-либо сравнительных клинических исследований их эффективности, проводимых в российских медицинских исследовательских центрах, а также отсутствием отечественных публикаций в данной области.

Таким образом, **цель данного обзора** – обсудить потенциал применения и эффективность доставки микронутриентов в виде различных препаратов, предназначенных для введения через слизистую оболочку ротоглотки (преимущественно в виде спреев), осветить вопросы, касающиеся механизмов всасывания различных по строению и физико-химическим свойствам активных компонентов в ротовой полости и повышения биодоступности некоторых витаминов, в частности, у особых групп пациентов.

Материалы и методы. Литературный поиск публикаций и данных клинических исследований проводили за период с 2000 года по настоящее время по электронным базам данных SciFinder, E-library, Google Scholar. Поиск данных клинических исследований дополнительно проводили в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США¹ и официальном реестре Минздрава России². Поиск патентных исследований проводили в системе Espasenet. Ключевые запросы (на русском и английском языке), используемые для поиска интересующих публикаций, были следующими: «оральные спреи», «сублингвальные спреи», «трансбуккальные спреи», «сублингвальные препараты», «трансбуккальные препараты», «буккальная доставка лекарств», «буккальная доставка витаминов», «сублингвальный спрей», «доставка витаминов через слизистую оболочку полости рта», «препараты витаминов в форме орального спрея», «препараты витаминов в форме буккального спрея», «препараты витаминов в форме сублингвального спрея», «мукоадгезивные таблетки», «буккальные мукоадгезивные пленки», «буккальные патчи», «препараты убихинона/коэнзима Q в форме орального спрея», «препараты аскорбиновой кислоты в форме орального спрея», «препараты железа для доставки через слизистую оболочку полости рта».

¹ ClinicalTrials.gov. Available at: www.clinicaltrials.gov. Accessed: 19.07.2024.

² Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: www.grls.rosminzdrav.ru. Ссылка активна на 19.07.2024.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

За последние два десятилетия различными научными коллективами разработан и исследован целый спектр лекарственных форм витаминов и витаминно-минеральных комплексов, предназначенных для введения через слизистую оболочку полости рта. Основными преимуществами таких препаратов, обуславливающими повышенный интерес и экономическую целесообразность разработок в данной области, являются обеспечение прямого поступления активного компонента в системный кровоток, минуя желудочно-кишечный тракт и, соответственно, разрушающее действие его ферментов, а также нивелирование эффекта метаболической трансформации при первом прохождении через печень, значительно снижающего концентрацию действующего вещества в случае перорального пути введения [13]. Ниже будут рассмотрены ключевые физиологические факторы, обуславливающие эти эффекты.

Особенности ротовой полости как портала для доставки лекарственных средств в системный кровоток

Слизистая оболочка полости рта анатомически делится на эпителий, базальную мембрану и соединительную ткань (рисунок 1). Эпителий состоит примерно из 40–50 слоев многослойных клеток плоского эпителия толщиной 500–800 мкм и служит защитным покрытием для тканей и барьером для проникновения инородных тел. Базальная мембрана представляет собой непрерывный слой внеклеточных компонентов и образует границу между базальным слоем эпителия и соединительными тканями. Считается, что соединительная ткань, наряду с базальной мембраной, не влияет на диффузию большинства соединений, представляющих фармакологический интерес, хотя эти две области могут ограничивать перемещение некоторых макромолекул и комплексов. Для полости рта характерно наличие слюны и слизи, выделяемых большими и малыми слюнными железами [15].

Полость рта является сложной средой для доставки лекарственного средства, поскольку существует множество взаимозависимых и независимых факторов, которые могут снижать концентрацию всасываемого вещества в месте его интеграции и определяют скорость и количество терапевтического средства, поступающего в системный кровоток. К ним относятся мембранные факторы, включающие степень ороговения, площадь поверхности, доступной для всасывания, межклеточные липиды эпителия, особенности строения базальной мембраны, ее толщина, уровень кровоснабжения, скорость обновления клеток и активность ферментов. Помимо мембранных факторов, большое влияние на динамику всасывания активных компонентов оказывают так-

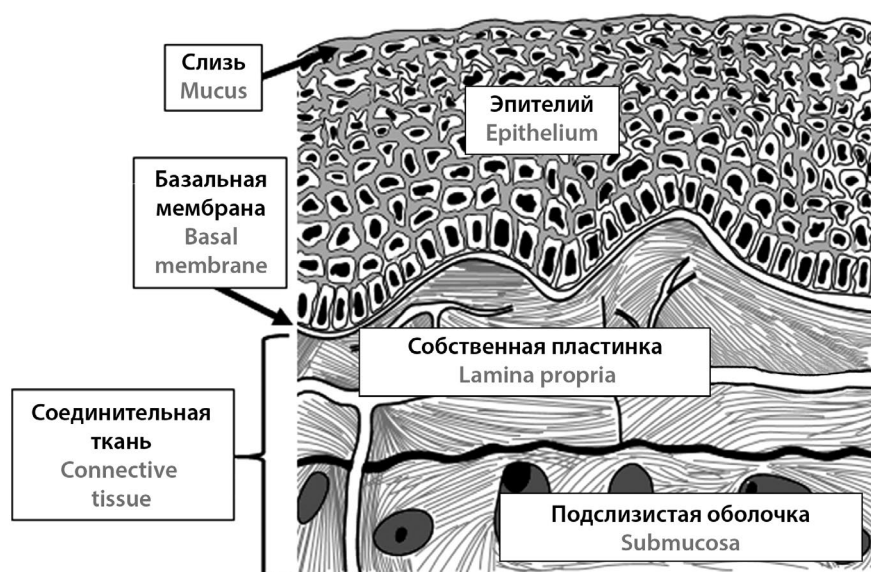


Рисунок 1. Строение слизистой оболочки полости рта

Figure 1. Structure of the oral mucosa

же «внешние» барьеры, в число которых входят слюна и слизь. Последняя, хотя и помогает удерживать мукоадгезивные лекарственные формы, тем не менее может являться потенциальным барьером для проникновения лекарств. Дополнительным внешним фактором является также подвижность тканей ротовой полости [15].

Первые свидетельства возможности всасывания лекарств через слизистую оболочку рта были обнаружены более 100 лет назад [16]. Впоследствии, в 1879 году, сообщалось, что сублингвальное введение нитроглицерина успешно облегчает симптомы классической стенокардии [17]. С тех пор доставка лекарств через слизистую оболочку полости рта привлекает все больше внимания из-за ее потенциальных преимуществ по сравнению с другими способами. До недавнего времени этот путь введения рассматривался преимущественно для местного применения, однако в последние годы неуклонно растет интерес к использованию полости рта в качестве портала для доставки лекарственных средств в системный кровоток. Несмотря на относительно низкую проницаемость эпителия, этот способ введения позволяет получить ряд преимуществ. Высокая степень васкуляризации слизистой оболочки ротоглотки обуславливает быстрое всасывание и поступление лекарственных препаратов непосредственно в системный кровоток, минуя стадии биodeградации в желудочно-кишечном тракте и первичный метаболизм в печени. Для некоторых лекарственных средств это приводит к более быстрому началу действия по сравнению с пероральным приемом, а также является более комфортным и удобным способом доставки, чем внутривенное введение. Более того, в слу-

чае лекарственных препаратов, подверженных кислотному гидролизу в желудке, интенсивному метаболизму в печени, а также имеющих низкий уровень усвоения в ЖКТ, сублингвальный и трансбуккальный способ доставки может обеспечить наибольшую биодоступность среди неинвазивных методов.

Несмотря на то что около 60 % всех доступных на современном фармацевтическом рынке препаратов представляют собой твердые лекарственные формы для перорального приема, недавние статистические исследования указывают на большую приверженность пациентов (особенно среди детей и пожилых людей) к жидким пероральным препаратам (сиропы, суспензии, эмульсии и т. д.). В этой связи спреевые формы лекарственных веществ и витаминно-минеральных комплексов могут являться весьма удобной альтернативой соответствующим таблетированным препаратам [17].

Целевыми участками для локальной доставки активного компонента в полость рта являются: щечная, подъязычная, пародонтальная область, язык и десны. К другим целевым объектам воздействия, прилегающим к полости рта, относятся глотка, гортань, аденоиды и миндалины. Доставку лекарственных препаратов в полости рта подразделяют на три вида: сублингвальная, трансбуккальная и местная.

Препараты местного действия для ротовой полости в настоящее время наиболее широко представлены на фармацевтическом рынке. Этот путь введения предполагает непосредственное воздействие препарата на область пародонта и десен для лечения язв, воспалений и очагов бактериальных и грибковых инфекций.

Сублингвальный способ представляет собой системную доставку лекарственных средств через слизистые оболочки, выстилающие дно полости рта и прилегающую к ним систему кровообращения. Данный путь введения препарата предполагает его интеграцию в подъязычную область с последующим всасыванием непосредственно в кровоток через вентральную поверхность языка и дно полости рта. При этом активные компоненты попадают в сетчатую вену, расположенную под слизистой оболочкой полости рта, и транспортируются по лицевым венам, внутренней яремной вене, брахиоцефальной вене и далее поступают в системный кровоток [15]. Вследствие этого всасывание препарата и начало его действия при сублингвальном введении, как правило, происходит в несколько раз быстрее/выше, чем в случае перорального приема в форме таблеток [15, 18].

При трансбуккальной доставке лекарственное средство вводится через слизистые оболочки, выстилающие щеки, и область между деснами и верхней и нижней губами. Слизистая оболочка щеки менее проницаема, чем сублингвальная область, и, как правило, в меньшей степени способна обеспечить быстрое всасывание и хорошую биодоступность. Тем не менее в случае мукоадгезивных препаратов трансбуккальный способ доставки оказывается более эффективным. В подъязычной области отсутствует гладкая и неподвижная слизистая оболочка и она постоянно омывается значительным количеством слюны, что затрудняет интеграцию терапевтической композиции/устройства на ее поверхности [15]. В дополнение к различиям в проницаемости слизистых оболочек рта на степень доставки лекарственного средства также влияют физико-химические свойства доставляемого активного компонента, что, в свою очередь, также может влиять на предпочтительную область введения.

Механизмы всасывания активных компонентов через слизистую оболочку полости рта

Основным механизмом всасывания и транспорта активных компонентов лекарств и БАД слизистой оболочкой полости рта в кровоток является пассивная диффузия. Для такого пассивного переноса существует два пути: параклеточный (межклеточный) и трансцеллюлярный (внутриклеточный) (рисунок 2).

Трансцеллюлярный путь может включать проникновение через апикальную клеточную мембрану, внутриклеточное пространство и базолатеральную мембрану путем пассивного (простая диффузия) либо активного (облегченная диффузия, эндоцитоз) транспорта. Межклеточная проницаемость лекарственного средства является сложной функцией различных физико-химических свойств, включая раз-

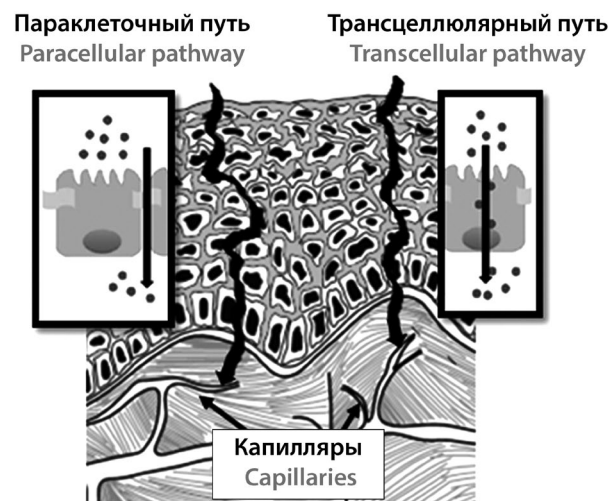


Рисунок 2. Транспорт активных ингредиентов в слизистой оболочке полости рта

Figure 2. Transport of active ingredients in the oral mucosa

мер молекул, их липофильность, полярность, потенциал образования водородных связей, заряд и конформацию.

Поскольку межклеточные пространства преимущественно гидрофильны по своему характеру, они представляют собой основной барьер для пассивного проникновения липофильных соединений, в то время как клеточная мембрана действует как основное препятствие для проникновения гидрофильных веществ. Вследствие этого ключевым фактором, определяющим механизм транспорта вещества в кровоток, является его липофильность. Поскольку эпителий полости рта многослойный и неоднородный, транспорт каждого конкретного препарата осуществляется, вероятнее всего, комбинацией параклеточного и трансцеллюлярного путей, при этом один из них обычно более предпочтителен, что обусловлено комбинацией физико-химических свойств диффундирующего вещества и окружающей его среды [19].

Транспортировка через водные поры в клеточных мембранах эпителия также возможна для веществ с низким молярным объемом ($80 \text{ см}^3/\text{моль}$). Молекулы меньшего размера (до 75–100 Да) обычно достаточно быстро проникают через слизистую оболочку, при этом их способность к проникновению снижается по мере увеличения размера. Для гидрофильных макромолекул, таких как пептиды, возможно использование усилителей всасывания, которые успешно изменяют проницаемость буккального эпителия и делают этот путь более подходящим для доставки крупных полярных молекул [15].

Показатели всасывания и биодоступности также зависят от pH в месте интеграции препарата. С повышением pH коэффициент распределения кис-

лотных веществ уменьшается, в то время как основных, наоборот, увеличивается. Ионизация структуры лекарственного средства напрямую связана как с его рКа, так и с pH на поверхности слизистой оболочки. Только неионизированная форма многих слабых кислот и оснований обладает значительной растворимостью в липидах и, следовательно, способностью использовать трансцеллюлярный путь транспорта. Было показано, что максимальная абсорбция этих соединений происходит при том pH, при котором они не диссоциированы, причем абсорбционная способность снижается по мере увеличения степени ионизации.

Муциновая пленка, имеющаяся на поверхности полости рта, может обеспечить возможность удержания мукоадгезивной системы доставки терапевтического агента в контакте со слизистой оболочкой в течение длительного времени. Такая система обеспечивает тесный контакт с абсорбирующей мембраной, тем самым оптимизируя градиент концентрации лекарственного средства на поверхности биологической мембраны и уменьшая дифференцированный путь его доставки. Таким образом, оптимальный состав готовой формы терапевтического агента позволяет реализовать потенциал слизистой оболочки полости рта как места для максимально эффективной контролируемой и/или длительной доставки [18].

Достоинства и ограничения сублингвальной и трансбуккальной систем доставки терапевтических препаратов

Основываясь на представленных выше данных, можно заключить, что препараты, предназначенные для введения лекарств и БАД через слизистую оболочку ротовой полости имеют ряд преимуществ [15]:

- легкость и удобство введения и использования (в частности, они не требуют запивания водой);
- возможность быстрого прекращения терапии в экстренных случаях;
- возможность использования пациентами, страдающими тошнотой, дисфагией, заболеваниями и/или состояниями ЖКТ, ухудшающими всасывание нутриентов, в том числе перенесших бариатрические операции;
- возможность вводить препарат пациентам, находящимся в бессознательном состоянии, и пациентам с травмами;
- возможность использования меньших доз препарата за счет более высокой биодоступности активных компонентов, что, в свою очередь, снижает риск побочных реакций и дает положительный экономический эффект;
- возможность эффективно вводить препараты, нестабильные в кислой среде желудка и обладающие ускоренным метаболизмом ферментами печени;
- возможность повышения скорости всасывания и ускорения начала действия по сравнению с пероральными препаратами;

- универсальность в разработке составов, позволяющая эффективно вводить активные вещества с разной липофильностью (растворимостью в воде) и молекулярной массой, создавать системы пролонгированного действия, обеспечивать разнонаправленное или однонаправленное высвобождение для местного или системного воздействия, повышать точность дозирования.

Однако для оральных систем доставки, в частности использующих трансбуккальный путь введения, можно сформулировать также ряд ограничений [15]:

- посредством них нельзя вводить препараты, нестабильные при щелочном pH;
- в их составах нельзя использовать препараты и компоненты, имеющие горький или неприятный привкус, вызывающие раздражение и аллергические реакции слизистой оболочки, изменение цвета зубов, состояния эмали, а также существенно влияющие на состояние микробиоты полости рта;
- такой способ доставки возможен для введения относительно небольших разовых доз препаратов;
- при введении препаратов, обладающих медленной динамикой адсорбции, а также для пролонгированных форм необходимо ограничение приема пищи и питья в периоды интеграции лекарственной формы.

Сублингвальные и трансбуккальные системы доставки витаминов и микроэлементов в форме оральных спреев

В настоящее время наибольший спектр разработок в области системы доставки микронутриентов через слизистую оболочку полости рта посвящен **витамину D**, который является важным жирорастворимым гормоновитаминном, регулирующим множество метаболических и физиологических процессов [20]. При потреблении в пределах рекомендуемой диетической нормы витамин D оказывает множество полезных для здоровья действий, в то время как его дефицит связывают с патогенезом целого ряда заболеваний, включая сердечно-сосудистые, некоторые виды рака и аутоиммунные заболевания [20, 21]. Помимо пищевых источников, значительная часть витамина D вырабатывается неферментативным путем при воздействии ультрафиолета на кожу, однако несмотря на наличие этого дополнительного пути, его дефицит остается важной глобальной проблемой, обуславливающей необходимость приема добавок в различной дозировке и продолжительности в зависимости от ряда факторов (возраст, вес, фенотип кожи, общее состояние здоровья, регион проживания, наличие острых и хронических заболеваний). Было показано, что всасывание витамина D в ЖКТ происходит за счет сочетания механизмов пассивной диффузии и активного транспорта, включающих

мембранные переносчики и транспортеры холестерина [21]. Это обуславливает тот факт, что пероральная биодоступность витамина D существенно зависит от сопутствующих нутриентов, в частности длинноцепочечных триглицеридов. Кроме того, у людей с нарушенной (вследствие различных патологических причин) функцией всасывания усвоение витамина D в ЖКТ может происходить на 30–70 % хуже [21]. Таким образом, на сегодняшний день, помимо типичной формы мягких капсул, было предложено несколько новых способов доставки, включая гели, жидкие капли с мицеллярной формой для перорального приема, жевательные резинки и с недавнего времени оральные спреи для сублингвального и трансбуккального применения [20–26].

Первое сравнительное рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование эффективности буккального спрея и гелевых капсул с витамином D₃ в эквивалентных дозах 1000 МЕ проведено в 2015 году в индийской популяции на взрослых здоровых добровольцах ($n=20$) и пациентах с синдромом мальабсорбции ($n=20$) [25]. Длительность исследования в каждой группе составляла 30 дней. С учетом специфики места проведения исследования – г. Гуджарат (Индия) – можно считать, что регион проживания добровольцев обеспечивает им активный синтез витамина D кожей в течение всего года. Было установлено, что ежедневный прием буккального спрея в 1,9 раза увеличивал среднюю концентрацию кальциферола (25-гидроксивитамина D, 25(OH)D) в сыворотке крови по сравнению с мягкой желатиновой капсулой у здоровых взрослых добровольцев (среднее процентное увеличение по сравнению с исходным уровнем – 43 % против 22 %, $P < 0,0001$) и в 2,6 раза – у пациентов с кишечной мальабсорбцией (118 % против 36 %, $P < 0,005$). При этом в контрольных группах не наблюдалось существенных изменений уровня кальциферола.

В рандомизированном двустороннем перекрестном исследовании 2016 года Тодд и соавт. [27] проводили оценку эффективности буккального спрея и капсул для приема внутрь с витамином D₃ у взрослых здоровых добровольцев ($n=22$) в более высокой эквивалентной дозе – 3000 МЕ. Курс приема препаратов проводили в зимнее время на северных широтах (Северная Ирландия, Великобритания) в течение 10 недель, при этом оценка исходных уровней витамина D выявила нормальные показатели (общий 25(OH)D >50 нмоль/л) у 59 %, недостаточность (25(OH)D от 31 до 49 нмоль/л) – у 23 % и клинический дефицит (25(OH)D <30 нмоль/л) – у 18 % добровольцев. В качестве основного результата данного исследования можно отметить отсутствие существенной разницы между группами лечения: процентное увеличение 25(OH)D при применении буккального спрея по сравнению с пероральными капсулами составило 44 и 51 % соответственно ($P = 0,313$).

Сравнение результатов двух представленных исследований относительно здоровых добровольцев показывает, что эффективность исследованных спреевых препаратов была примерно одинаковой (43 и 44 % соответственно), в то время как в группах, принимавших капсулы, наблюдались заметные различия (22 и 51 %). Точный механизм этого неясен, однако в исследовании Todd с соавт. [27] выдвинуто предположение, что этническая принадлежность может частично объяснять подобные различия, поскольку азиатская группа характеризуется сниженной проницаемостью кишечника.

В последующем рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании 2017 года Тодд и соавт. [28] исследовали влияние аналогичного препарата (3000 МЕ витамина D₃ в день в виде буккального спрея) на уровень 25(OH)D и физические показатели подготовленности спортсменов ($n=42$). В качестве главного показателя физической подготовленности рассматривался уровень $VO_2 \text{ max}$ – ключевой маркер аэробной подготовленности и выносливости атлетов. При оценке исходного уровня 25(OH)D у 50 и 22 % добровольцев наблюдалась его недостаточность и дефицит соответственно. При этом общая концентрация 25-гидроксивитамина D существенно не коррелировала с каким-либо оцениваемым показателем физической работоспособности. В ходе исследования было показано, что курсовой 12-недельный прием буккального спрея с витамином D₃ успешно устранил его дефицит по сравнению с группой плацебо (среднее значение по сравнению с исходным уровнем составило $36,31 \pm 32,34$ против $6,11 \pm 23,93$ нмоль/л соответственно; $P = 0,006$), однако не оказал существенного влияния на $VO_2 \text{ max}$, функцию скелетных мышц или легких.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании Williams с соавт. [29] с участием здоровых добровольцев ($n=75$), помимо сравнительной оценки общей эффективности сублингвального спрея и капсул с витамином D₃ (доза 3000 МЕ/день), проведена оценка скорости изменения общего уровня 25(OH)D в сыворотке крови в течение шестинедельного курса приема. В исходном состоянии у 14,9 и 44,6 % добровольцев был выявлен дефицит и недостаточность 25(OH)D соответственно. Общая итоговая оценка показала, что оба препарата имеют практически одинаковую эффективность (рисунок 3), при этом скорость изменения уровня 25(OH)D варьировала от 0,69 до 3,93 нмоль/л в день в группе, принимающей капсулы, и от 0,64 до 3,34 нмоль/л в день – в группе, использующей спрей. При этом среднее изменение уровня 25(OH)D было сопоставимо для обеих групп и составляло примерно 2 нмоль/л в день. Показатели соответствовали простому нормальному распределению в исследуемой популяции ($k_s = 0,94$ и $0,82$ для капсул и спрея соответственно).

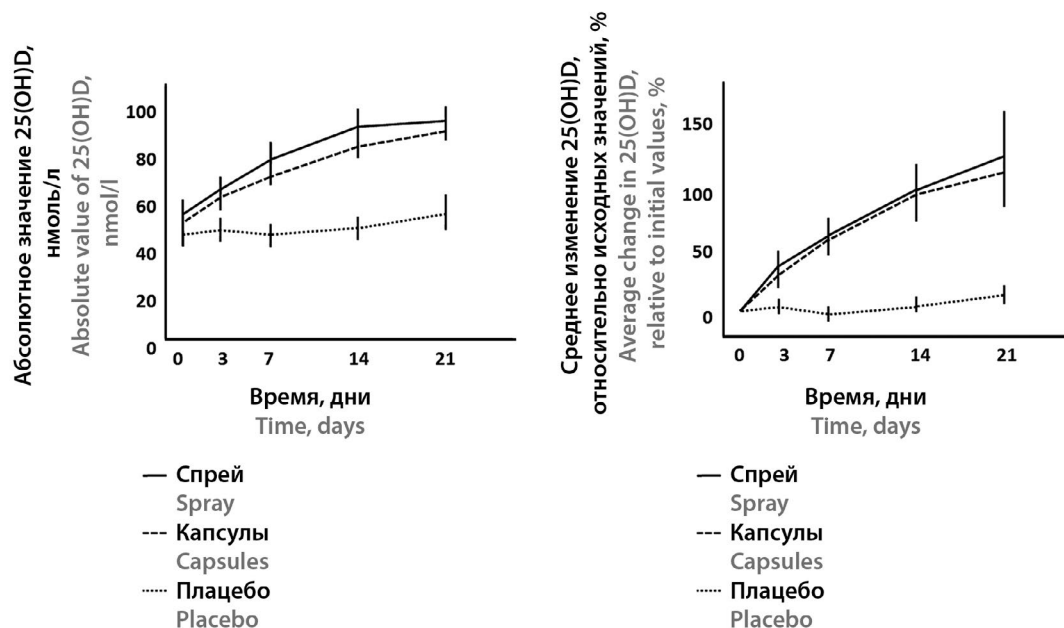


Рисунок 3. Динамика и средние показатели изменения уровня 25(OH)D в исследовании Williams с соавт. [29]

Figure 3. Dynamics and average changes of 25(OH)D level in Williams et al. study [29]

Кроме того, авторами было отмечено, что показатели изменений в обеих группах были выше у лиц с более низким исходным уровнем 25(OH)D.

В детской популяции за последние годы также было проведено несколько сравнительных исследований спреевых препаратов витамина D. В частности, в рандомизированном исследовании 2017 года Repaglini с соавт. [30] оценивали сравнительную эффективность буккального спрея (800 МЕ/день) и капель для приема внутрь (750 МЕ/день) с витамином D₃ у детей от 5 до 17 лет ($n = 24$), имеющих нарушения нервной системы и выраженный дефицит 25(OH)D (≤ 20 нг/мл). Добровольцы были случайным образом распределены на две равные группы и проходили курсовое лечение исследуемыми препаратами в течение 3 месяцев в зимний период. В обеих группах наблюдалось значительное повышение уровня 25(OH)D: с 15,5 до 34,5 нг/мл (на 122 %) в группе, получавшей капли для приема внутрь, и с 11,5 до 26,5 нг/мл (на 136 %) в группе, получавшей буккальный спрей. При этом различия между исходными и конечными показателями паратиреоидного гормона были незначительными, а показатели костеобразования и резорбции также существенно не изменились в обеих группах. Кроме того, авторы отмечают, что удовлетворенность препаратом по результатам опроса была значительно выше у пациентов, которые использовали спрей.

В более позднем исследовании 2021 года, проведенном Nalbantoğlu с соавт. [24], сравнение трансбуккальной формы витамина D в виде спрея (2000 МЕ,

курс приема 6 недель) с пероральными каплями аналогичной дозировки, а также однократной пероральной дозой (300 000 МЕ – stoss-терапия) у здоровых детей и подростков (3–18 лет) с выраженным дефицитом 25(OH)D не показало существенных отличий. Все изученные лекарственные формы также показали себя одинаково эффективными с точки зрения повышения концентрации витамина D до нормальных уровней при краткосрочном лечении. Однако в исследовании того же года, опубликованном E. K. Unsur [22], показано, что у здоровых младенцев, использующих в течение первого года жизни оральный спрей (в дозировке 400 МЕ в день), наблюдаемый уровень витамина D был значимо выше, чем у детей, принимающих капли для перорального приема.

В целом, обобщая данные рассмотренных РКИ, можно дополнительно отметить, что во всех исследованиях спреевых форм витамина D не было зафиксировано каких-либо побочных эффектов как во время, так и после соответствующих периодов приема препаратов. Значительная клиническая неоднородность проведенных РКИ, связанная с разницей в дизайне исследования, продолжительностью приема, назначаемыми дозировками, используемыми методами анализа 25(OH)D, возрастом населения и состоянием здоровья, не позволяет глобально обобщить представленные результаты. Тем не менее можно заключить, что прием витамина D в форме спрея у здоровых добровольцев разных возрастных групп показывает сравнимую и в некоторых случаях превосходящую эффективность по сравнению с перо-

ральными препаратами. В то же время данная форма может быть существенно более эффективной у пациентов, страдающих заболеваниями ЖКТ и дисфагией. В этом отношении можно дополнительно отметить исследование, в котором описан единичный случай применения витамина D сублингвально, в результате которого была устранена его выраженная недостаточность у взрослого пациента с болезнью Крона, перенесшего концевую илеостомию [26]. В ряде рассмотренных исследований отмечается большая приверженность пациентов к использованию спрея, чем пероральной формы витамина D, причем как в детских, так и во взрослых группах. На это также указывает тот факт, что спреевая форма витаминов может являться хорошей альтернативой для тех, кто принимает большое разнообразие пищевых добавок и/или пероральных лекарственных препаратов и хочет ограничить потребление таблеток и капсул.

Вторым по объему представленных исследовательских данных является пул работ, посвященных оральным трансбуккальным формам витаминов группы В, среди которых явным лидером выступает **витамин В₁₂ (кобаламин)**. Кобаламин – один из важнейших витаминов, который играет решающую роль в функционировании и метаболизме клеток человека. Витамин В₁₂ имеет сложный путь всасывания из пищевой матрицы на большой протяженности ЖКТ, при этом его биодоступность составляет всего 1–5 %. Более того, различные патологические состояния ЖКТ также негативно влияют на данный показатель [31]. В настоящее время на фармацевтическом рынке кобаламин доступен в пероральных, интраназальных, парентеральных и с недавнего времени сублингвальных лекарственных формах [32]. Традиционные пероральные лекарственные формы обладают крайне низкой биодоступностью, в то время как интраназальное введение является дорогостоящим, недостаточно изученным и малопопулярным у большинства людей. Парентеральные препараты также имеют высокую стоимость, их введение является инвазивным, болезненным и требует участия квалифицированного медицинского персонала [31]. В этой связи активно ведется разработка инновационных форм витамина В₁₂, использующих специфические системы доставки, такие как липосомы и наночастицы, и/или альтернативные пути введения – оральные спреи, трансбуккальные мукоадгезивные пленки и зубные пасты [33].

Данные о спреевых оральных формах витамина В₁₂ представлены в работе Vitetta с соавт. [32], которые впервые провели сравнительное рандомизированное клиническое исследование с участием взрослых здоровых добровольцев, в ходе которого оценивали профили всасывания витамина В₁₂ в течение 6-часового периода приема для пяти различных препаратов: жевательных и рассасывающихся табле-

ток для перорального приема и оральных спреев для слизистой оболочки полости рта, содержащих липосомальную форму, наночастицы и эмульсию. Было показано, что в эквивалентных дозах (1000 мкг) препарат витамина В₁₂ на основе наночастиц – NanoCelle – обеспечивает лучшую биодоступность метилкобаламина. В исследованной линии препаратов оральные спреи на основе NanoCelle и липосом обладали более высоким уровнем усвоения витамина В₁₂ (примерно на 28 и 14 % по сравнению с исходным уровнем соответственно), в то время как состав на основе эмульсии, предполагающий простое пассивное проникновение кобаламина через слизистую оболочку подъязычного канала, показал увеличение на 10 %. Наконец, прием таблеток, всасывающихся через желудочно-кишечный тракт, приводил к наименьшему увеличению содержания витамина в плазме крови (на 5 % по сравнению с исходным уровнем). Кроме того, препарат с наночастицами В₁₂ (1000 мкг/0,3 мл) продемонстрировал биоэквивалентность по сравнению с таблетированной формой, содержащей в пять раз большую дозу В₁₂ (5000 мкг). Отсутствие каких-либо побочных эффектов в ходе исследования у формы NanoCelle (так же как и у других исследованных препаратов) указывает на большой потенциал безопасного использования оральных спреев для лечения и профилактики дефицита витамина В₁₂.

В последние годы эффективность других сублингвальных форм витамина В₁₂ в сравнении с пероральным или внутримышечным введением была также тщательно изучена различными исследовательскими группами. Было показано, что сублингвальное введение витамина В₁₂ сопоставимо или даже превосходит внутримышечное введение у младенцев (оральные спреи) [34, 35], детей (сублингвальные таблетки и спреи) [34, 36] и взрослых (сублингвальные таблетки) [37], а также может быть хорошей альтернативой для некоторых специфических групп населения (сублингвальные таблетки): пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих метформин [38], а также веганов и вегетарианцев [39]. В частности, в сравнительном РКИ младенцев и детей в возрасте от 0 до 3 лет, имеющих выраженный дефицит витамина В₁₂ (уровень в сыворотке крови <300 нг/л), принимавших в эквивалентных дозах (1000 мг, в течение 2 недель) жидкую пероральную форму цианокобаламина (1-я группа), оральный спрей (2-я группа) или препарат для внутримышечного введения (3-я группа), продемонстрировано, что сублингвальный метилкобаламин столь же эффективен, как и при традиционных способах его введения [34].

В целом данные представленных исследований позволяют заключить, что слизистая оболочка полости рта может обеспечить сравнимое или более высокое усвоение кобаламина и прочих водораств-

воримых витаминов по сравнению с ЖКТ, причем сублингвальные препараты можно использовать в более низких дозах по сравнению с пероральными формами [32].

Данные об индивидуальных исследованиях сублингвальных форм других **витаминов группы В** [тиамин (B_1), ниацин (B_3) и пиридоксин (B_6)] представлены на сегодняшний день преимущественно для форм мукоадгезивных пленок [10, 40], которые демонстрируют достаточно высокий потенциал систем доставки водорастворимых витаминов через ротовую полость. РКИ сублингвальных спреев проводились преимущественно для комплексных препаратов. В частности, Jacobson с соавт. [41] в ходе сравнительного плацебоконтролируемого исследования провели оценку эффективности сублингвального эргогенного спрея, содержащего комплекс водорастворимых витаминов, микроэлементов, аминокислот и кофермента Q, в отношении увеличения мышечной силы спортсменов. Средний возраст добровольцев составлял 20 лет. В качестве критериев оценки был протестирован ряд силовых показателей: жим лежа, вертикальный прыжок и сила хвата. Недельный прием препарата показал значительное улучшение только по одному показателю, что, по мнению авторов исследования, может быть связано с недостаточной дозой и необходимостью ее увеличения и точной корректировки в зависимости от веса добровольцев, а также назначения более длительного курса приема.

Кофермент Q10, как один из ключевым жирорастворимых витаминоподобных микронутриентов, также привлекает к себе особое внимание в качестве объекта для разработки систем доставки через слизистые оболочки ротовой полости. Он уменьшает накопление свободных радикалов, улучшает работу сердечно-сосудистой системы, способствует выработке энергии и укрепляет иммунную систему, что обуславливает его активное применение в терапии и профилактике ряда заболеваний и патологических состояний, а также в качестве эргогенного средства для лиц с активной физической нагрузкой [41]. Гидрофобность молекулы кофермента Q_{10} обуславливает плохие показатели всасывания при пероральном приеме, поэтому оптимизация рецептур и способов его доставки является востребованной терапевтической задачей. Спреевая форма кофермента Q_{10} для орального или интраназального введения была описана еще в 2003 году в патентном исследовании Enzmann и Homburg [42] как средство для профилактики и лечения болевых состояний, возникающих при мигрени и невралгии, а также как вспомогательный препарат в терапии заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций. На сегодняшний день многие достижения в области повышения биодоступности кофермента Q_{10} были достигнуты посредством разработки новых форм лекарственных средств, таких как твердая дисперсия, липосомы, мицеллы, наночас-

тицы, наноземульсии, самоэмульгирующиеся системы и прочие инновационные системы доставки [43]. Сравнительное РКИ, касающееся его сублингвальной формы, представлено только в одном исследовании [44], в котором были протестированы три коммерческих препарата: два – в форме капсул, содержащих убихинол и убихинон (по 150 мг), и один сублингвальный липосомальный препарат с убихиноном (в дозе 40 мг/мл на 2 нажатиях помпы), который, хотя и значительно повышал уровень кофермента в плазме крови, тем не менее не продемонстрировал превосходящей эффективности над пероральными средствами.

Витамин С (аскорбиновая кислота), являющийся важнейшим гидрофильным антиоксидантом и специфическим кофактором многих ферментативных реакций, отвечает за целый спектр физиологических показателей здоровья человека, включая состояние соединительной ткани, работу иммунной системы и нейропротекцию. Антиоксидантные свойства и роль аскорбиновой кислоты в поддержании оптимальных показателей здоровья полости рта обуславливают ее использование в различных оральных спреевых композициях местного действия для лечения и профилактики воспалительных процессов пародонта, а также удаления и ингибирования образования зубных биопленок, провоцирующих появление зубного налета и зубного камня [45–49]. Кроме того, ряд исследований, касающихся разработки трансбуккальных мукоадгезивных пленок, содержащих аскорбиновую кислоту [50, 51], демонстрирует потенциал ее применения для системной доставки через ротовую полость, однако сравнительных РКИ в этой области пока не проводилось.

Железодефицитные состояния, наиболее частой причиной которых является неправильное и несбалансированное питание, являются достаточно частыми в современном обществе. Основную группу риска составляют вегетарианцы, люди, придерживающиеся жестких диет, а также пожилые люди и дети – из-за сниженной способности кишечника к усвоению железа. Кроме того, нарушение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте может наблюдаться после бариатрических операций, в результате атрофии слизистой желудка, снижения секреции соляной кислоты, ожирения, а также при хронических заболеваниях ЖКТ (болезнь Крона, целиакия и др.). Железодефицитная анемия нередко диагностируется у детей, подростков и беременных женщин, поскольку у них ежедневная потребность в железе выше, чем в среднем в популяции. Пероральный прием препаратов железа, хотя и является традиционным подходом к профилактике и лечению этих состояний, обладает рядом недостатков, обусловленных низкой биодоступностью (особенно на фоне обостренных патологий ЖКТ), плохой переносимостью и проявлением многих побочных эффектов, таких как тошнота, диарея, запор, боль в животе или изжога, что, в свою

очередь, приводит к крайне низкой приверженности пациентов данному виду терапии. В этой связи разработка новых форм (систем доставки) и способов введения препаратов железа является весьма интересным направлением фармацевтической разработки [52, 53]. В частности, в японском патентном исследовании [53] представлен широкий спектр рецептур сублингвальных препаратов двухвалентного железа на основе сульфата, цитрата, аскорбата, fumarата, глицината или глюконата железа, которые продемонстрировали большой потенциал такого пути его системной доставки, позволяющего в то же время избежать побочных эффектов, характерных для перорального приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая все вышеуказанные сведения о разработанных и применяемых на практике системах и формах доставки витаминов и микроэлементов через слизистую оболочку полости рта, можно отметить, что этот способ введения имеет доказанную эффективность и высокий потенциал востребованности в обществе. Всасывание активных компонентов в ротовой полости позволяет избежать их модификации ферментами ЖКТ и первичного метаболизма в печени, что в ряде случаев позволяет снизить вводимую дозу, нивелируя риски побочных эффектов и обеспечивая довольно выраженный положительный экономический эффект, особенно при высокой себестоимости активной субстанции. Спреевая форма введения витаминов и микроэлементов может являться гораздо более предпочтительной для некоторых групп пациентов, как здоровых – дети и пожилые люди, так и страдающих острыми или хроническими заболеваниями ЖКТ, а также перенесших бариатрические операции. Кроме того, в ряде исследований отмечается большая приверженность терапии подобными препаратами в связи с явным удобством и простотой использования, что в современном активном ритме жизни общества является немаловажным достоинством.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Puratchikody A., Prasanth V.V., Mathew S., Balaraman A. K. Buccal Drug Delivery: Past, Present and Future. *International Journal of Drug Delivery*. 2011;3(2):171–184.
2. Kianfar F., Chowdhry B. Z., Antonijevic M. D., Boateng J. S. Novel films for drug delivery via the buccal mucosa using model soluble and insoluble drugs. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2012;38(10):1207–1220. DOI: 10.3109/03639045.2011.644294.
3. Patel K. V., Patel N. D., Dodiya H. D., Shelat P. K. Buccal bioadhesive drug delivery system: an overview. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*. 2011;2(2):600–609.
4. Kumar Sharma G., Kumar Sharma P., Bansal M. A review on mucoadhesive buccal patch as a novel drug delivery system. *Pharma Science Monitor*. 2012;3(2):30.
5. Kamimori G. H., Karyekar C. S., Otterstetter R., Cox D. S., Balkin T. J., Belenky G. L., Eddington N. D. The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002;234(1–2):159–167. DOI: 10.1016/S0378-5173(01)00958-9.
6. Modi P., Mihic M., Lewin A. The evolving role of oral insulin in the treatment of diabetes using a novel RapidMist system. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2002;18(1):38–42. DOI: 10.1002/dmrr.208.
7. Rizk El Maalouf I., Capoccia K., Priefer R. Non-invasive ways of administering insulin. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2022;16(4):102478. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102478.
8. Chaturvedi A., Srivastava P., Yadav S., Bansal M., Garg G., Kumar Sharma P. Fast dissolving films: a review. *Current Drug Delivery*. 2011;8(4):373–380. DOI: 10.2174/156720111795768022.
9. Boateng J., Mani J., Kianfar F. Improving drug loading of mucosal solvent cast films using a combination of hydrophilic polymers with amoxicillin and paracetamol as model drugs. *BioMed Research International*. 2013;198137. DOI: 10.1155/2013/198137.
10. Abd El Azim H., Nafee N., Ramadan A., Khalafallah N. Liposomal buccal mucoadhesive film for improved delivery and permeation of water-soluble vitamins. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;488(1–2):78–85. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.04.052.
11. Tan Y.-I., Liu C.-G. Preparation and characterization of self-assembled nanoparticles based on folic acid modified carboxymethyl chitosan. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2011;22(5):1213–1220. DOI: 10.1007/s10856-011-4302-y.
12. Yang T.-Z., Wang X.-T., Yan X.-Y., Zhang Q. Phospholipid deformable vesicles for buccal delivery of insulin. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2002;50(6):749–753. DOI: 10.1248/cpb.50.749.
13. Parmar K., Patel M. B. A review on sublingual spray: novel drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017;8(11):4533–4539. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.8(11).4533-39.
14. Khadzhieva Z. D., Pozdnyakova A. E., Zagorskaya N. S., Pozdnyakov D. I. Analysis of the sprays range on the Russian pharmaceutical market. *Health and Education Millennium*. 2019;21(5):42–46. (In Russ.) DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-5-42-46.
15. Sharma N., Jain S., Sardana S. Buccoadhesive drug delivery system. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 2013;3(1):1–15.
16. Patel V. F., Liu F., Brown M. B. Advances in oral transmucosal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2011;153(2):106–116. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.01.027.
17. Thosar M. Intra oral sprays – An overview. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*. 2011;2(10):1203.
18. Narang N., Sharma J. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*. 2011;3:18–22.

19. Kurosaki Y., Takatori T., Nishimura H., Nakayama T., Kimura T. Regional variation in oral mucosal drug absorption: permeability and degree of keratinization in hamster oral cavity. *Pharmaceutical Research*. 1991;8(10):1297–1301. DOI: 10.1023/a:1015812114843.
20. Grammatikopoulou M. G., Gkiouras K., Nigdelis M. P., Bogdanos D. P., Goulis D. G. Efficacy of Vitamin D3 Buccal Spray Supplementation Compared to Other Delivery Methods: A Systematic Review of Superiority Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020;12(3):691. DOI: 10.3390/nu12030691.
21. Pritchard L., Lewis S., Hickson M. Comparative effectiveness of vitamin D supplementation via buccal spray versus oral supplements on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in humans: a systematic review protocol. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. 2019;17(4):487–499. DOI: 10.11124/JBISIR-2017-003907.
22. Unsur E. K. Vitamin D levels of the healthy infants using oral spray or drop form of vitamin D supplement in the first year of life. *Northern Clinics of Istanbul*. 2021;8(1):31–36. DOI: 10.14744/nci.2020.09471.
23. Bakr I. S., Zaki A. M., El-Moslemany R. M., Elsaka R. O. Vitamin D oral gel for prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral Diseases*. 2021;27:1197–1204. DOI: 10.1111/odi.13650.
24. Nalbantoğlu Ö., Acar S., Arslan G., Köprülü Ö., Özkan B. Investigating the Efficiency of Vitamin D Administration with Buccal Spray in the Treatment of Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2021;13(4):426–432. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0047.
25. Satia M. C., Mukim A. G., Tibrewala K. D., Bhavsar M. S. A randomized two way cross over study for comparison of absorption of vitamin D3 buccal spray and soft gelatin capsule formulation in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption. *Nutrition Journal*. 2015;14:114. DOI: 10.1186/s12937-015-0105-1.
26. McCullough P., Heaney R. Correction of vitamin D deficiency using sublingually administered vitamin D2 in a Crohn's disease patient with mal-absorption and a new ileostomy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017;173:211–214. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.021.
27. Todd J. J., McSorley E. M., Pourshahidi L. K., Madigan S. M., Laird E., Healy M., Magee P. J. Vitamin D₃ supplementation in healthy adults: a comparison between capsule and oral spray solution as a method of delivery in a wintertime, randomised, open-label, cross-over study. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(8):1402–1408. DOI: 10.1017/S0007114516003470.
28. Todd J. J., McSorley E. M., Pourshahidi L. K., Madigan S. M., Laird E., Healy M., Magee P. J. Vitamin D₃ supplementation using an oral spray solution resolves deficiency but has no effect on VO₂ max in Gaelic footballers: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Nutrition*. 2017;56(4):1577–1587. DOI: 10.1007/s00394-016-1202-4.
29. Williams C. E., Williams E. A., Corfe B. M. Rate of change of circulating 25-hydroxyvitamin D following sublingual and capsular vitamin D preparations. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019;73:1630–1635. DOI: 10.1038/s41430-019-0503-0.
30. Penagini F., Borsani B., Maruca K., Giosia V., Bova S., Mast-rangelo M., Zuccotti G. V., Mora S. Short-Term Vitamin D Supplementation in Children with Neurodisabilities: Comparison of Two Delivery Methods. *Hormone Research in Paediatrics*. 2017;88(3–4):281–284. DOI: 10.1159/000479690.
31. Ma'ali A., Naseef H., Qurt M., Abukhalil A. D., Rabba A. K., Sabri I. The Preparation and Evaluation of Cyanocobalamin Mucoadhesive Sublingual Tablets. *Pharmaceuticals*. 2023;16(10):1412. DOI: 10.3390/ph16101412.
32. Vitetta L., Zhou J., Manuel R., Dal Forno S., Hall S., Rutolo D. Route and Type of Formulation Administered Influences the Absorption and Disposition of Vitamin B12 Levels in Serum. *Journal of Functional Biomaterials*. 2018;9(1):12. DOI: 10.3390/jfb9010012.
33. Yadav R. K., Mishra S., Jain D. Methylcobalamine (Vitamin B12): Water Soluble Vitamin with Various Pharmacological Aspect. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2021;11(1):130–137. DOI: 10.22270/jddt.v11i1.4488.
34. Kiliç B. O., Kiliç S., Eroğlu E. Ş., Gül E., Apak F. B. B. Sublingual Methylcobalamin Treatment Is as Effective as Intramuscular and Peroral Cyanocobalamin in Children Age 0–3 Years. *Hematology*. 2021;26(1):1013–1017. DOI: 10.1080/16078454.2021.2010877.
35. Varkal M. A., Karabocuoglu M. Efficiency of the Sublingual Route in Treating B12 Deficiency in Infants. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2023;93(3):226–232. DOI: 10.1024/0300-9831/a000724.
36. Tugba-Kartal A., Cagla-Mutlu Z. Comparison of Sublingual and Intramuscular Administration of Vitamin B12 for the Treatment of Vitamin B12 Deficiency in Children. *Revista de investigación clínica*. 2020;72(6):380–385. DOI: 10.24875/RIC.20000208.
37. Bensky M. J., Ayalon-Dangur I., Ayalon-Dangur R., Naamany E., Gafter-Gvili A., Koren G., Shiber S. Comparison of Sublingual vs. Intramuscular Administration of Vitamin B12 for the Treatment of Patients with Vitamin B12 Deficiency. *Drug Delivery and Translational Research*. 2019;9(3):625–630. DOI: 10.1007/s13346-018-00613-y.
38. Parry-Strong A., Langdana F., Haeusler S., Weatherall M., Krebs J. Sublingual Vitamin B12 Compared to Intramuscular Injection in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Metformin: A Randomised Trial. *The New Zealand Medical Journal*. 2016;129(1436):67–75.
39. Del Bo' C., Riso P., Gardana C., Brusamolino A., Battezzati A., Ciappellano S. Effect of Two Different Sublingual Dosages of Vitamin B₁₂ on Cobalamin Nutritional Status in Vegans and Vegetarians with a Marginal Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Nutrition*. 2019;38(2):575–583. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.008.
40. Eleftheriadis G., Monou P. K., Andriotis E., Mitsouli E., Moutafidou N., Markopoulou C., Bouropoulos N., Fatouros D. Development and Characterization of Inkjet Printed Edible Films for Buccal Delivery of B-Complex Vitamins. *Pharmaceuticals*. 2020;13(9):203. DOI: 10.3390/ph13090203.
41. Jacobson B. H., Smith D. B., Warren A. J., Glass R. G., Kline C., Fedick J. L., Stemm J. Assessment of the Effectiveness of a Sublingual, Ergogenic Spray on Muscle Strength and

- Power. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2009;23(8):2326–2330. DOI: 10.1519/JSC.0b013e3181bab481.
42. Enzmann F. Spray containing ubiquinone Qn. United States patent US 20050019268A1. Available at: <https://patents.google.com/patent/US20050019268A1/en>. Accessed: 27.01.2005.
43. Maciejewska-Stupska K., Czarnecka K., Szymański P. Bioavailability enhancement of coenzyme Q₁₀: An update of novel approaches. *Archiv der Pharmazie*. 2024;29:e2300676. DOI: 10.1002/ardp.202300676.
44. Vitetta L., Leong A., Zhou J., Dal Forno S., Hall S., Rutolo D. The Plasma Bioavailability of Coenzyme Q10 Absorbed from the Gut and the Oral Mucosa. *Journal of Functional Biomaterials*. 2018;9(4):73. DOI: 10.3390/jfb9040073.
45. Leonhardt C.G., Busby J.C. Oral hygiene products containing ascorbic acid and method of using the same. United States patent US 20080057007A1. Available at: <https://patents.google.com/patent/US20080057007A1/en>. Accessed: 06.03.2008.
46. Montgomery R.E. Topical oral care compositions. United States patent US 20020137728A1. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2002058662A2/en>. Accessed: 26.09.2002.
47. Leonhardt C.G., Busby J.C. Oral hygiene products and method of using the same. United States patent US 8163271B2. Accessed: 24.04.2012.
48. Murererehe J., Uwitonze A.M., Nikuze P., Patel J., Razzaque M. S. Beneficial Effects of Vitamin C in Maintaining Optimal Oral Health. *Frontiers in Nutrition*. 2022;8:805809. DOI: 10.3389/fnut.2021.805809.
49. Hersh T. Intra-oral antioxidant preparations. United States patent US 5906811A. Available at: <https://patents.google.com/patent/US5906811A/en>. Accessed: 25.05.1999.
50. Kristó K., Módra S., Hornok V., Süvegh K., Ludasi K., Aigner Z., Kelemen A., Sovány T., Pintye-Hódi K., Regdon G. Investigation of Surface Properties and Free Volumes of Chitosan-Based Buccal Mucoadhesive Drug Delivery Films Containing Ascorbic Acid. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):345. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020345.
51. Atri A. Formulation and characterization of oral dissolving films with ascorbic acid. Selected Full-Text Master Theses. Available at: https://digitalcommons.liu.edu/brooklyn_fulltext_master_theses/8. Accessed: 19.07.2024.
52. Maciel V.B.V., Remedio L.N., Yoshida C.M.P., Carvalho R.A. Carboxymethyl cellulose-based orally disintegrating films enriched with natural plant extract for oral iron delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;66:102852. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102852.
53. Bosi S.P., Lapin D., Sacchetti, Marchi A., Cristina E. P. New methods of iron administration and new formulations suitable for this purpose. Japan patent JP 2016523954A. Accessed: 12.08.2016.