

Разработка поликомплексных носителей на основе гидроксипропилцеллюлозы и Carborol® для гастроретентивной доставки лекарственных средств

У. Н. Заболотная, В. Р. Тимергалиева, Ш. Ф. Насибуллин, Р. И. Мустафин✉

Институт фармации, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420126, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, д. 16

✉ **Контактное лицо:** Мустафин Руслан Ибрагимович. **E-mail:** ruslan.mustafin@kazangmu.ru

ORCID: У. Н. Заболотная – <https://orcid.org/0009-0004-8058-8007>;

В. Р. Тимергалиева – <https://orcid.org/0000-0002-3690-8905>;

Ш. Ф. Насибуллин – <https://orcid.org/0000-0002-7255-8041>;

Р. И. Мустафин – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Статья поступила: 22.07.2025

Статья принята в печать: 30.10.2025

Статья опубликована: 31.10.2025

Резюме

Введение. В результате исследования был изучен процесс образования интерполимерного комплекса (ИПК) между парами полимеров: гидроксипропилцеллюлозой (ГПЦ) и разными марками Carborol® (71G, 971, 974) – при двух порядках смешения в среде этанола 95 % при pH=3,5 (подкисленной 0,1 М HCl) методами турбидиметрии, ИК-спектроскопии, термогравиметрического анализа (ТГА). Проведенные эксперименты подтвердили образование поликомплекса между данными парами полимеров. По результатам исследований было выбрано оптимальное соотношение пары ГПЦ и Carborol® 71G в стехиометричном эквимольном соотношении независимо от порядка их смешивания. С использованием метода модулированной дифференциально-сканирующей калориметрии (мДСК), была подтверждена совместимость изучаемых полимеров в составе образующегося поликомплекса. Согласно проведенному элементному анализу полученный ИПК имел стехиометрический состав ГПЦ / Carborol® 71G 1:2 (по молям). Исследование набухаемости матриц, полученных на основе синтезированного ИПК, а также компактов из индивидуальных полимеров и их физической смеси состава, аналогичного поликомплексу, было проведено в среде, имитирующей желудочный сок, в сравнении с исходными компонентами. Изучение высвобождения ацикловира из полученных носителей также проводилось в среде 0,1 М HCl, результаты показали перспективность разработанной системы для создания носителя с направленным высвобождением лекарственных средств (ЛС) в модельную, имитирующую голодный желудок среду. Исследуемые образцы ИПК показали низкие мукоадгезивные свойства по сравнению с индивидуальными полимерами и их физической смесью. Разработка новых носителей для доставки ЛС является одним из ключевых направлений фармацевтической технологии. В связи с этим особое внимание уделяется веществам полимерной природы, носители на основе которых обеспечивают снижение побочных эффектов, повышение биодоступности и пролонгирования действия ЛС. Системы для гастроретентивной доставки представляют интерес при разработке новых лекарственных форм (ЛФ), позволяющих регулировать скорость высвобождения активного фармацевтического ингредиента (АФИ) в желудке.

Цель. Разработка поликомплексного носителя на основе гидроксипропилцеллюлозы с участием Carborol® для гастроретентивной доставки ацикловира.

Материалы и методы. Подбор условий образования ИПК проводился с использованием методов турбидиметрии, ИК-спектроскопии, ТГА. Полученный оптимальный состав поликомплексного носителя был охарактеризован с использованием методов мДСК и ИК-спектроскопии. Изучение набухаемости матриц на основе синтезированного ИПК проводилось в среде, имитирующей желудочный сок. Изучение высвобождения ацикловира из полимерных матриц в среду растворения проводили по методу 1 «Вращающаяся корзинка» согласно Государственной фармакопее РФ XV издания. Мукоадгезия исследовалась на анализаторе текстуры TA.XTplus (Stable Micro Systems, Великобритания) на компактах из муцина.

Результаты и обсуждение. Формирование ИПК происходит посредством образования водородных связей между —ОН-группами макромолекулярных звеньев линейной ГПЦ и —COOH-группами редкосшитой полиакриловой кислоты (рПАК) в составе используемых марок карбополов. Смещение характеристической полосы влево до 1730 см⁻¹ на ИК-спектрах поликомплексов подтверждает образование ИПК. ИПК характеризуются единственной температурой

стеклования ($T_g = 91,0 \pm 2,1$ °C). Элементный анализ выявил двухкратный мольный избыток редкосшитого полимера (Carbopol® 71G) над линейным (ГПЦ). На протяжении всего эксперимента по изучению кинетики набухаемости компактированные матрицы сохраняют свою форму, увеличиваясь в размерах. С использованием термического анализа образцов поликомплексных матриц в процессе оценки их набухаемости был проведен мониторинг возможных структурных преобразований, подтвердивший устойчивость поликомплекса в кислой среде. По результатам исследования кинетики высвобождения модельного АФИ максимальная концентрация ацикловира, перешедшего в среду, наблюдается на 30-й мин эксперимента и составляет 98,5 %. Тогда как для ГПЦ-матриц максимальная концентрация достигается по истечении 2 ч, а для матриц на основе Carbopol® 71G и их физической смеси (ФС) – только в заключительной части эксперимента. Синтезированный ИПК характеризовался низкой способностью к мукоадгезии к компактам из муцина по сравнению с индивидуальными полимерами и ФС.

Заключение. В результате исследования были подобраны оптимальные условия образования ИПК между парами полимеров – ГПЦ и изучаемыми марками Carbopol® (71G, 971 и 974). Методами турбидиметрии, ИК-спектроскопии и ТГА доказано образование поликомплексов на основе ГПЦ и различных марок Carbopol®. ИПК ГПЦ / Carbopol® 71G стехиометрического состава, подтвержденный элементным анализом, был охарактеризован с использованием термических и спектральных методов. Изучение высвобождения ацикловира из полученных матриц показало перспективность применения разработанной системы для пероральной гастроретентивной его доставки.

Ключевые слова: интерполимерные комплексы, производные целлюлозы, носители, контролируемая доставка, гидроксипропилцеллюлоза, производные редкосшитой полиакриловой кислоты, Carbopol®

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. У. Н. Заболотная осуществляла разработку методики ИПК-образования с участием различных пар полимеров, подбор параметров турбидиметрии и ИК-спектроскопии, их анализ, проводила оценку набухаемости и исследования по высвобождению ацикловира, а также обработку результатов и написание статьи. Ш. Ф. Насибуллин оказывал помощь в проведении исследования термическими методами, а также элементного анализа и консультировал по результатам экспериментов. В. Р. Тимергалиева оказывала техническую и консультационную помощь в процессе выполнения всех этапов исследования. Р. И. Мустафин принимал участие в концептуализации и разработке методологии настоящей работы, а также осуществлял рецензирование и корректировку статьи. Все вышеуказанные авторы принимали участие в написании статьи.

Благодарность. Исследование было выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (научный проект № 23-15-00263).

Для цитирования: Заболотная У. Н., Тимергалиева В. Р., Насибуллин Ш. Ф., Мустафин Р. И. Разработка поликомплексных носителей на основе гидроксипропилцеллюлозы и Carbopol® для гастроретентивной доставки лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(4). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2148>

Development of polycomplex carriers based on hydroxypropyl cellulose and Carbopol® for gastroretentive drug delivery

Ulyana N. Zabolotnaya, Venera R. Timergaliev, Shamil F. Nasibullin, Rouslan I. Moustafine✉

Institute of Pharmacy. Kazan State Medical University. 16, Fatykha Amirkhan str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420126, Russia

✉ **Corresponding author:** Rouslan I. Moustafine. **E-mail:** ruslan.mustafin@kazangmu.ru

ORCID: Ulyana N. Zabolotnaya – <https://orcid.org/0009-0004-8058-8007>;

Venera R. Timergaliev – <https://orcid.org/0000-0002-3690-8905>;

Shamil F. Nasibullin – <https://orcid.org/0000-0002-7255-8041>;

Rouslan I. Moustafine – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Received: 22.07.2025

Accepted: 30.10.2025

Published: 31.10.2025

Abstract

Introduction. As a result of the study, the process of formation of interpolymer complex (IPC) between pairs of polymers was studied between hydroxypropyl cellulose (HPC) and different brands of Carbopol® 71G, 971, 974 at two mixing orders in 95 % ethanol at pH = 3,5 (acidified with 0,1 M HCl) by turbidimetry, IR-spectroscopy, thermogravimetric analysis (TGA). The performed experiments confirmed the formation of an interpolymer complex (IPC) between these pairs of polymers. According to the research results, the prospective ratio of a pair of HPC and Carbopol® 71G was selected in a stoichiometric equimolar ratio regardless of the mixing order. The compatibility of the studied polymers in the composition of the resulting polycomplex was confirmed, using the method of modulated differential scanning calorimetry (mDSC). The obtained IPC had a stoichiometric composition of Carbopol® 71G / HPC 2:1 (by moles), according to the elemental analysis. Swelling of matrices based on the synthesized IPC, as well as matrices from individual polymers and their physical mixture (PM), was carried out in a medium simulating stomach acid in comparison with the original polymers. The analysis of the of acyclovir release from the produced carriers was also carried out in a 0.1 M HCl media and showed the prospects of the developed system for creating a carrier with targeted release of drugs into a model environment simulating an empty stomach. The IPC samples showed low

mucoadhesive properties compared to individual polymers and their physical mixture. The development of new carriers for drug delivery is one of the key areas of pharmaceutical technology. In this regard, special attention is paid to polymeric substances, carriers based on which provide a reduction in side effects, increased bioavailability and prolongation of the drug action. Gastroretentive delivery systems are of interest in the development of new dosage forms that allow regulating the rate of release of the active pharmaceutical ingredient (API) in the stomach.

Aim. Development of a polycomplex carrier based on hydroxypropyl cellulose with Carbopol® for gastroretentive delivery of acyclovir.

Materials and methods. The selection of IPC – formation conditions was carried out using the methods of turbidimetry, IR-spectroscopy, and TGA. The obtained optimal polycomplex carrier composition was characterized using modulated differential scanning calorimetry (mDSC) and IR-spectroscopy. The swelling of the matrices based on the synthesized polycomplex was studied in an environment that imitating stomach acid. The acyclovir release from the resulting matrices was studied in modeling media using method 1 (USP I) "basket method". Mucoadhesion was studied using a TA.XTplus texture analyzer (Stable Micro Systems, Surrey, UK) on mucin compacts.

Results and discussion. The formation of IPC occurs through the formation of hydrogen bonds between the —OH groups of macromolecular units of linear HPC and —COOH groups of rare-crosslinked polyacrylic acid (rPAA) in the composition of the used brands of Carbopol's. The leftward shift of the characteristic band to 1730 cm⁻¹ in the FTIR spectra of the polycomplexes confirms the formation of IPCs. The IPCs are characterised by a single glass transition temperature ($T_g = 91,0 \pm 2,1$ °C). Elemental analysis revealed a two-fold molar excess of the rare cross-linked polymer (Carbopol® 71G) over the linear one (HPC). Throughout the entire experiment to study the kinetics of swelling, the compacted matrices retain their shape, increasing in size. Monitoring of possible structural transformations was carried out, using thermal analysis of samples of polycomplex matrices in the process of assessing their swelling, to confirm the stability of the polycomplex in an acidic environment. According to the results of the model API release kinetics, the maximum concentration of acyclovir released into the media is observed at 30 minutes of the experiment and equal 98.5 %. Whereas for HPC matrices, the maximum concentration is achieved after 2 hours, and for matrices based on Carbopol® 71G and their PM only in the final part of the experiment. The synthesized IPC was characterized by low mucoadhesion capacity on mucin compacts compared to individual polymers and the PM.

Conclusion. As a result of the study, optimal conditions for IPC – formation between pairs of polymers HPC and different brands of Carbopol® (71G, 971 and 974) were selected. Turbidimetry, IR-spectroscopy and TGA methods proved the formation of polycomplexes based on HPC and various brands of Carbopol®. The IPC HPC / Carbopol® 71G of stoichiometric composition, confirmed by elemental analysis, was characterized using thermal and spectral methods. The study of the release of acyclovir from the obtained matrices has shown the promise of using the developed systems for oral gastroretentive delivery.

Keywords: interpolymer complexes, cellulose derivatives, carriers, controlled delivery, hydroxypropyl cellulose, derivatives of crosslinked polyacrylic acid, Carbopol®

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Ulyana N. Zabolotnaya carried out the development of the methodology of IPC – formation of different pairs of polymers, selection of turbidimetry and IR spectroscopy parameters, their analysis, swelling estimation and studies on the release of acyclovir, as well as processing of the results and writing of the article. Shamil F. Nasibullin assisted in thermal methods of analysis as well as elemental analysis and advised on the results of experiments. Venera R. Timergalievaprovided technical and consulting assistance in all stages of the study. Rouslan I. Moustafine participated in the conceptualisation and methodology of the present work and reviewed and corrected the paper. All the above-mentioned authors participated in writing the article.

Acknowledgment. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (scientific project № 23-15-00263).

For citation: Zabolotnaya U. N., Timergalieva V. R., Nasibullin S. F., Moustafine R. I. Development of polycomplex carriers based on hydroxypropyl cellulose and Carbopol® for gastroretentive drug delivery. *Drug development & registration*. 2025;14(4). (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2148>

ВВЕДЕНИЕ

Интерполимерные комплексы (ИПК) представляют собой уникальные и достаточно упорядоченные структуры, образующиеся между двумя полимерными цепями благодаря межмакромолекулярным взаимодействиям. Одним из наиболее распространен-

ных типов подобных взаимодействий является образование кооперативной системы водородных связей, стабилизирующих образующийся ИПК. Результатом является формирование поликомплексов, уникальные свойства которых отличны от свойств исходных полимеров и поддаются коррекции в необходимом направлении [1–3]. ИПК-образование позволяет соз-

давать новые материалы, обладающие отличными от исходных полимеров физико-химическими свойствами, влияя на их растворимость, вязкость и адгезионную способность. Исследование носителей на основе ИПК имеет важное значение для различных областей фармацевтической технологии. Данные поликомплексы обладают рядом преимуществ, включая направленную доставку ЛС, а также обеспечивают модифицированное высвобождение активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), что позволяет повысить эффективность фармакотерапии при различных заболеваниях [4, 5].

Производные целлюлозы характеризуются выраженными протон-акцепторными свойствами, позволяющими вступать в реакцию ИПК-образования с протон-донорными макромолекулами по донорно-акцепторному механизму с образованием водородных связей между гидроксильной группой ($-\text{OH}$) производного целлюлозы и карбоксильной группой ($-\text{COOH}$) производных рПАК, выпускаемых под торговой маркой Carborol® [4, 6, 7]. Важнейшим фактором, влияющим на формирование ИПК, является pH среды. Реакционная способность комплементарных полимеров увеличивается при низких значениях pH, так как карбоксильные группы рПАК в составе Carborol® находятся в протонированном состоянии. Стабильный ИПК образуется при $\text{pH} < \text{pH}_{\text{кр}}$ (индивидуального для каждой пары реагирующих макромолекул). Когда значение pH реакционной среды оказывается выше $\text{pH}_{\text{кр}}$, карбоксильные группы начинают ионизироваться и теряют способность к образованию межмакромолекулярных водородных связей, в результате чего и происходит разрушение поликомплекса на составляющие его полимеры [8–13].

Системы доставки на основе ИПК являются перспективным направлением в разработке современных ЛФ: пленки [14–20], микро- и наночастицы [16, 21–26], таблетки [27–32], а также гели [25, 33–36].

В данной работе нами впервые были получены поликомплексы в среде подкисленного этанола. Применение полярного органического растворителя позволило за счет увеличения концентраций реагирующих макромолекул повысить выход ИПК, что является определяющим при возможном последующем производстве поликомплексного носителя. Для разработки интерполимерного носителя нами были выбраны ГПЦ и Carborol®, как полимеры фармацевтического назначения для получения ИПК, и ациклоvir в качестве АФИ.

Целью настоящего исследования стала разработка поликомплексного носителя на основе гидроксипропилцеллюлозы с участием Carborol® 71G для гастроретентивной доставки ацикловира.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве полимеров фармацевтического назначения использовали ГПЦ марки Klucel EXF ULTRA PHARM (Ashland, США) и Carborol® марок 71G, 971,

974 (Lubrizol Advanced Materials, США), из которых получали ИПК. В качестве АФИ использовали ациклоvir (Zhejiang Zhebei Pharmaceutical Co., Ltd., Китай). Растворителем выступал этиловый спирт 95%-м (ООО «Гиппократ», Россия). Мукоадгезионные свойства изучали с применением муцина, выделенного из слизистой оболочки желудков свиней (тип II) (Sigma-Aldrich, США).

С целью выбора оптимального состава и изучения условий получения поликомплексов с участием производных целлюлозы и химически комплементарных редкосшитых акриловых полимеров в среде органического растворителя использовали метод турбидиметрии. Сополимеры смешивали при различных мольных соотношениях, от 1:5 до 5:1 ГПЦ/Carborol® соответственно, в этаноле 95%-м при подкислении 0,05 М раствором HCl до $\text{pH} = 3,5$.

После смешения системы при обоих порядках выдерживали в течение 7 дней при комнатной температуре для полноты протекания реакции. Образующееся вначале вследствие протекания интерполимерной реакции помутнение раствора в дальнейшем сопровождается выделением рыхлого белого осадка, оседающего при стоянии. Степень мутности растворов в используемых низких концентрациях во избежание их седиментации оценивали по изменению оптических плотностей каждого образца полученной смеси на спектрофотометре Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 600 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Исследование структурных различий проводилось методом ИК-спектроскопии на ИК-спектрофотометре с преобразователем Фурье Nicolet iS5 (Thermo Fisher Scientific, США) с приставкой НРВО (ATR) на основе цинк-селенового кристалла в диапазоне от 1500 до 1900 см^{-1} . Полосы поглощения интерпретировали в соответствии с данными литературы [9, 12, 15].

Термическую стабильность образцов исследовали с помощью термогравиметрического анализа с использованием прибора Discovery TGA™ (TA Instruments, США) по ранее описанной методике [37, 38]. Образцы в количестве от 8 до 10 мг отвешивали в специальные алюминиевые тигли (TA Instruments, США), которые далее с помощью автосамплера перемещались в инерционную печь ТГ-анализатора. Сканирование проводилось в диапазоне температур от 30 до 500 °C со скоростью 10 °C/мин. Программное обеспечение TRIOS™ версии 5.1.1.46572 (TA Instruments, США) использовалось для обработки результатов ТГА.

Для дальнейших исследований был выбран ИПК стехиометрического состава ГПЦ/Carborol® 71G. Синтез ИПК в больших количествах, необходимых для дальнейших исследований, проводили, добавляя раствор ГПЦ к набухшей дисперсии Carborol® 71G через делительную воронку при постоянном перемешивании на цифровой верхнеприводной лопастной ме-

шальке Microstar 7.5 digital (IKA-Werke GmbH & Co. KG., Германия) с предварительным доведением до pH = 3,5 (по представленной выше методике). Полученный осадок ИПК отделяли от надосадочной жидкости и высушивали сначала на воздухе при комнатной температуре с дальнейшей сушкой в вакуум-сушильном шкафу VD 23 (BINDER GmbH, Германия) при температуре $40 \pm 0,5$ °C до постоянной массы.

Исследование структурных особенностей полученного ИПК ГПЦ / Carbopol® 71G проводили методом мДСК. Термический анализ выполняли на приборе Discovery™ DSC (TA Instruments, США) с системой охлаждения RCS90 (TA Instruments, США) в атмосфере сухого азота марки 6.0 при скорости потока газа 50 мл/мин. Калибровку прибора по энтальпии плавления и теплоемкости проводили с использованием индия и сапфира (sapphire) соответственно по методике, описанной ранее [37]. Образцы в количестве от 5 до 6 мг отвешивали в специальные алюминиевые тигли Tzero® (TA Instruments, США), которые далее с помощью автосамплера перемещались в термокамерку калориметра. Сканирование проводилось в диапазоне температур от 0 до 200 °C со скоростью нагревания 2 °C/мин в режиме модуляции (период 60 с, амплитуда 0,6360 °C). Для метода использовали два последовательных сегмента нагревания и охлаждения. Сначала образец охлаждали со скоростью 20 °C/мин до 0 °C с временем выдержки 5 мин, а затем нагревали со скоростью 2 °C/мин до 160 °C в режиме модуляции (период 60 с, амплитуда 0,6360 °C). Далее образец охлаждали до 0 °C и выдерживали 5 мин при данной температуре. Затем нагревали повторно со скоростью 2 °C/мин до 200 °C в режиме модуляции с параметрами: период 60 с, амплитуда 0,6360 °C. Полученные данные обрабатывались с помощью программного обеспечения TRIOS™ версии 5.1.1.46572 (TA Instruments, США).

Состав высушенных образцов ИПК исследовали методом элементного анализа на приборе CHNS/O-анализатор Thermo Flash 2000 (Thermo Fisher Scientific, Великобритания). Образцы синтезированного ИПК, физической смеси и индивидуальных полимеров помещали в тигли и отвешивали на микровесах XP6 Excellence Plus XP (METTLER TOLEDO, Швейцария). Для анализа упакованные тигли помещались в реактор с температурой печи 900 °C и скоростью потока газа 10 мл/мин. Предварительно прибор был откалиброван по цистеину и циклогексанон-2,4-динитрофенилгидразону (Thermo Fisher Scientific, Великобритания). Анализ результатов был проведен с помощью программного обеспечения Eager Xperience Data Handling. Расчет соотношения компонентов проводили в соответствии с правилом Пирсона по процентному содержанию углерода (C). Выявленный стехиометрический состав ИПК был подтвержден также элементным анализом модельной физической смеси, который доказал применимость данного метода для

определения массовых долей в анализируемых порошках изучаемых полимеров.

Набухаемость оценивали путем термостатирования матриц образцов индивидуальных полимеров, их ФС и ИПК без модельного АФИ, как описано в методике [39], на водяной бане IKA® IC control (IKA-Werke GmbH & Co. KG., Германия) при температуре $37 \pm 0,5$ °C. Таблетированные матрицы массой 0,1 г, диаметром 8 мм получали путем прямого прессования порошка поликомплеса, индивидуальных полимеров и их ФС на программируемом гидравлическом прессе PressPRO Programmable Hydraulic Pellet Press (PIKE Technologies, США) при давлении 5 т с временем выдерживания 5 с. Каждый образец погружали в 40 мл среды, в качестве которой использовали 0,1 М HCl, имитирующую желудочный сок. Эксперимент проводили в течение 6 ч, оценивая изменение массы таблетированных матриц каждые 30 мин путем их взвешивания на аналитических весах Shinko Denshi (VIBRA, Япония). Степень набухания (Н%) рассчитывали по известной формуле [39, 40]. С целью оценки влияния среды на возможные структурные преобразования поликомплесных матриц в процессе набухания был проведен термический анализ двух образцов по истечении 2 и 6 ч нахождения в кислой среде. Отобранные образцы матриц были высушены при комнатной температуре на воздухе и досушены в вакуум-сушильном шкафу VD 23 (BINDER GmbH, Германия) при температуре $40 \pm 0,5$ °C до постоянной массы. Исследование структурных особенностей матриц ИПК в процессе набухания проводилось методом мДСК в соответствии с вышеописанной методикой.

Оценку высвобождения проводили на тестере растворения DT 626 (ERWEKA GmbH, Германия) при $37 \pm 0,5$ °C по методу 1 «Вращающаяся корзинка» и при скорости вращения корзинки 100 об/мин. В качестве среды растворения использовали 0,1 М HCl, имитирующую желудочный сок, в объеме 900 мл. Таблетки для эксперимента готовили из ИПК, индивидуальных веществ и их ФС массой 150 мг (100 мг ацикловира и 50 мг полимерного носителя), диаметром 8 мм на автоматическом гидравлическом прессе PressPRO Programmable Hydraulic Pellet Press (PIKE Technologies, США) при давлении 5 т с временем выдерживания 5 с. Соотношение АФИ и носителя было взято согласно методике [41]. Эксперимент проводили в течение шести часов, отбирая пробы в объеме 5 мл для анализа с восполнением соответствующего объема средой через 15 мин в течение первого получаса эксперимента, а затем каждые 30 мин до его окончания. Расчеты результатов эксперимента проводили с помощью измерения оптической плотности проб на УФ/Вид-спектрофотометре Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 255 нм.

Оценку мукоадгезии проводили на анализаторе текстуры TA.XTplus (Stable Micro Systems, Великобритания) на компактах из муцина, которые получали

путем прямого прессования с помощью программируемого гидравлического пресса PressPRO Programmable Hydraulic Pellet Press (PIKE Technologies, США) при давлении 10 т с временем выдерживания 60 с с использованием матрицы диаметром 13 мм (PIKE Technologies, США). Для оценки силы мукоадгезии компакты из муцина помещали на платформу, а таблетки анализируемых образцов крепились к специальному зонду. Перед проведением измерения поверхность муциновых компактов и таблетированных матриц увлажняли 0,1 М HCl в количествах 50 мкл и 25 мкл соответственно и оставляли до образования поверхностного гелевого слоя [42]. Данные обрабатывались с помощью программного обеспечения Texture Exponent версии 3.2 (Stable Micro Systems, Великобритания). Для оценки гастрoadгезионной способности матриц использовалось значение пиковой положительной силы [42].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После смешения растворов трех пар полимеров (ГПЦ / Carbopol® 71G, (Carbopol® 971, Carbopol® 974)) в разных мольных соотношениях наблюдалась опалесценция с последующим выпадением осадка, что подтверждало образование поликомплекса. Формирование ИПК происходит по донорно-акцепторному механизму посредством водородных связей между —ОН-группой ГПЦ и —COOH-группой Carbopol®, обеспечивающих стабильность и специфические свойства.

Анализируя результаты турбидиметрии, можно отметить, что при обоих порядках смешивания наблюдались изменения в показателях оптической плотности дисперсий, обусловленные увеличением мутности за счет протекания реакций взаимодействия между реагирующими полимерами и образования ИПК. Для дальнейших исследований нами были выбраны два оптимальных с точки зрения полноты протекания реакций состава ИПК ГПЦ / Carbopol® 71G при эквимольном соотношении компонентов прямого и обратного порядков смешения.

Для выбранных образцов, ГПЦ, Carbopol® 71G и их ФС в том же соотношении были сняты ИК-спектры с целью изучения их структурных различий. ИК-спектры образцов представлены на рисунке 1, А, Б. В случае ИК-спектров индивидуальных полимеров у образца Carbopol® 71G наблюдается полоса поглощения в области 1710 см^{-1} . Данная характеристическая полоса подтверждает димерную карбоксильную структуру карбополов и относится к валентным колебаниям карбоксильных групп в их структуре. У образца ГПЦ полос поглощения в этой области не наблюдалось. Образец ФС ожидаемо представляет собой суперпозицию входящих в ее состав полимеров, а именно, также имеет полосу поглощения в области 1710 см^{-1} (благодаря Carbopol® 71G). ИК-спектры полученных поликомплексов характеризуются рядом структурных особенностей. Обращая внимание на область карбо-

нильного поглощения, можно заметить смещение характеристической полосы влево до 1730 см^{-1} . Этот переход подтверждает наличие карбоксильных групп рПАК в составе Carbopol® 71G, связанных кооперативной системой образовавшихся водородных связей со звеньями макромолекул ГПЦ, то есть свидетельствует об образовании поликомплекса, что согласуется с данными литературы [9, 12, 15] и в отношении близких по структуре ИПК [43].

На рисунках 2 и 3 представлены ТГА-термограммы образцов исходных полимеров, их ФС и ИПК на их основе при двух порядках смешения. Исходя из полученных результатов, образцы ИПК обоих порядков характеризуются лучшей термической стабильностью по сравнению с образцами полимеров Carbopol®, но несколько уступают ГПЦ и ФС.

Согласно результатам ИК-спектроскопии и ТГА, оказалось, что полученные ИПК ГПЦ / Carbopol® 71G, независимо от порядка смешивания растворов ГПЦ и дисперсий Carbopol® в эквимольных соотношениях, имеют весьма близкие структурные особенности строения, что позволяет заключить, что порядок смешивания является не критическим при синтезе поликомплексов между изучаемыми полимерами в выбранном соотношении.

Для дальнейшего изучения особенностей строения поликомплексов в сравнении с исходными полимерами и их ФС был использован еще один термический метод анализа – мДСК при нагреве анализируемых образцов до $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ в режиме модуляции по методике, описанной выше. На рисунке 4 представлены ДСК-термограммы анализируемых образцов: ИПК, Carbopol® 71G, ГПЦ и их физической смеси (ФС). Образец Carbopol® 71G имеет температуру стеклования (T_g) $129,1 \pm 0,4\text{ }^{\circ}\text{C}$, совпадающую с данными литературы [44]. В случае образца ГПЦ выявить T_g не удалось ввиду его полисахаридной структуры и сложности подбора условий для ее выявления. Однако, по данным литературы, T_g ГПЦ регистрируется в интервале от 40 до $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ [16]. Для образца ФС T_g составила $129,9 \pm 0,04\text{ }^{\circ}\text{C}$, что коррелирует с результатами чистого Carbopol® 71G, так как он присутствует в смеси. Согласно данным литературы, температуры стеклования поликомплексов находятся в интервале между T_g исходных компонентов, поэтому не случайно результирующая для образца ИПК T_g регистрируется именно в этом диапазоне ($T_g = 91,0 \pm 2,1\text{ }^{\circ}\text{C}$) [43]. Таким образом, образец ИПК характеризуется единственной и отличной от T_g индивидуальных полимеров температурой стеклования, что подтверждает совместимость полимеров в результате их интерполимерного взаимодействия.

Элементный анализ был проведен на элементном CHNS/O-анализаторе Thermo Flash 2000 (Thermo Fisher Scientific, Великобритания). Согласно элементному анализу, был получен ИПК состава [ГПЦ]:[Carbopol® 71G] = 1:2 с избытком редкосшитого полимера.

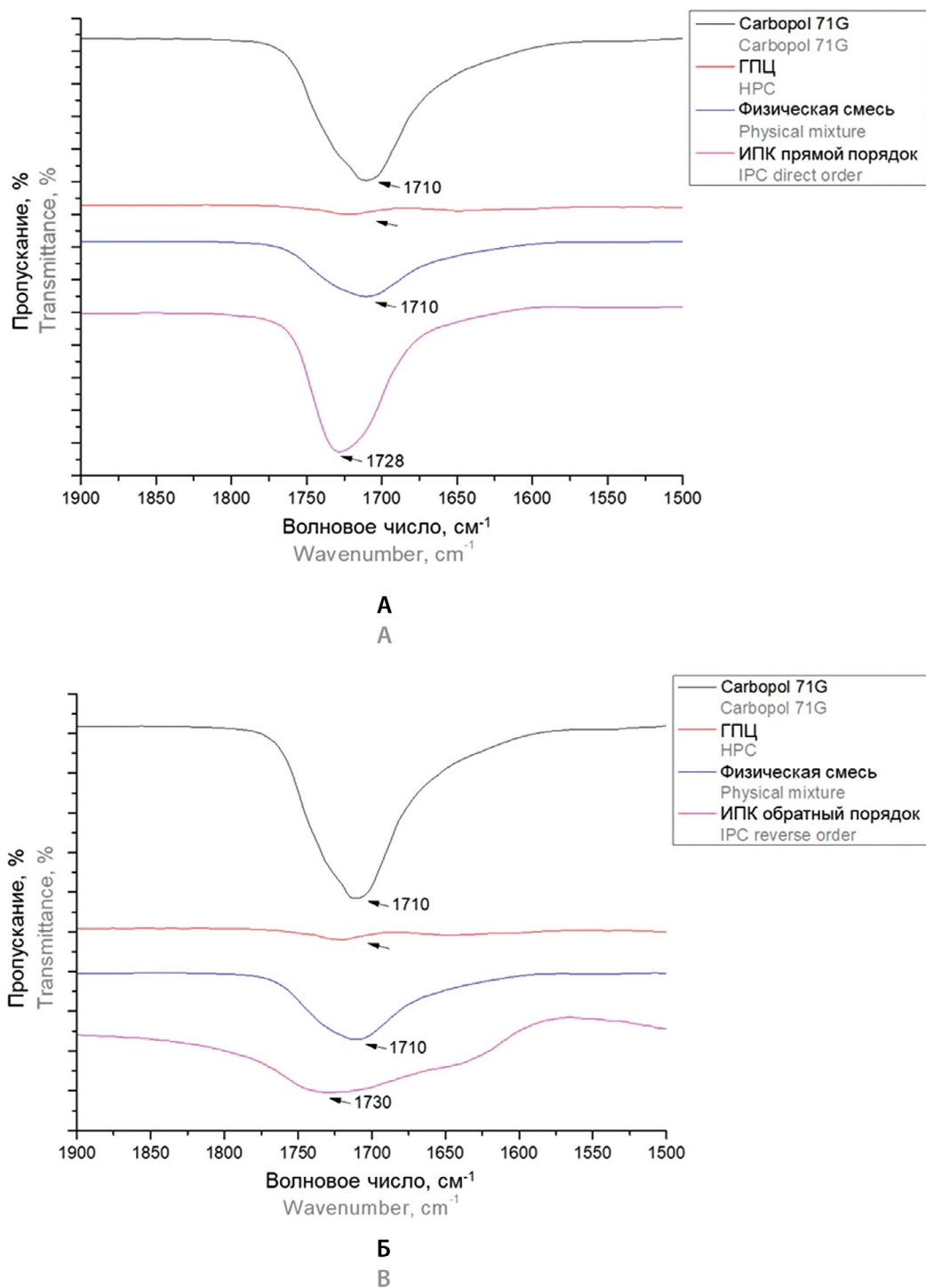


Рисунок 1. ИК-спектры индивидуальных полимеров, физической смеси и ИПК ГПЦ / Carbopol®71G:

А – при прямом порядке смешения (по оси ординат – пропускание, %; по оси абсцисс – волновое число, см^{-1}); **Б** – при обратном порядке смешения (по оси ординат – пропускание, %; по оси абсцисс – волновое число, см^{-1})

Figure 1. IR-spectra of the individual polymers, their physical mixture and IPCs:

A – direct order (ordinate – transmission, %; abscissa – wavenumber, cm^{-1}); **B** – reverse order (ordinate – transmission, %; abscissa – wavenumber, cm^{-1})

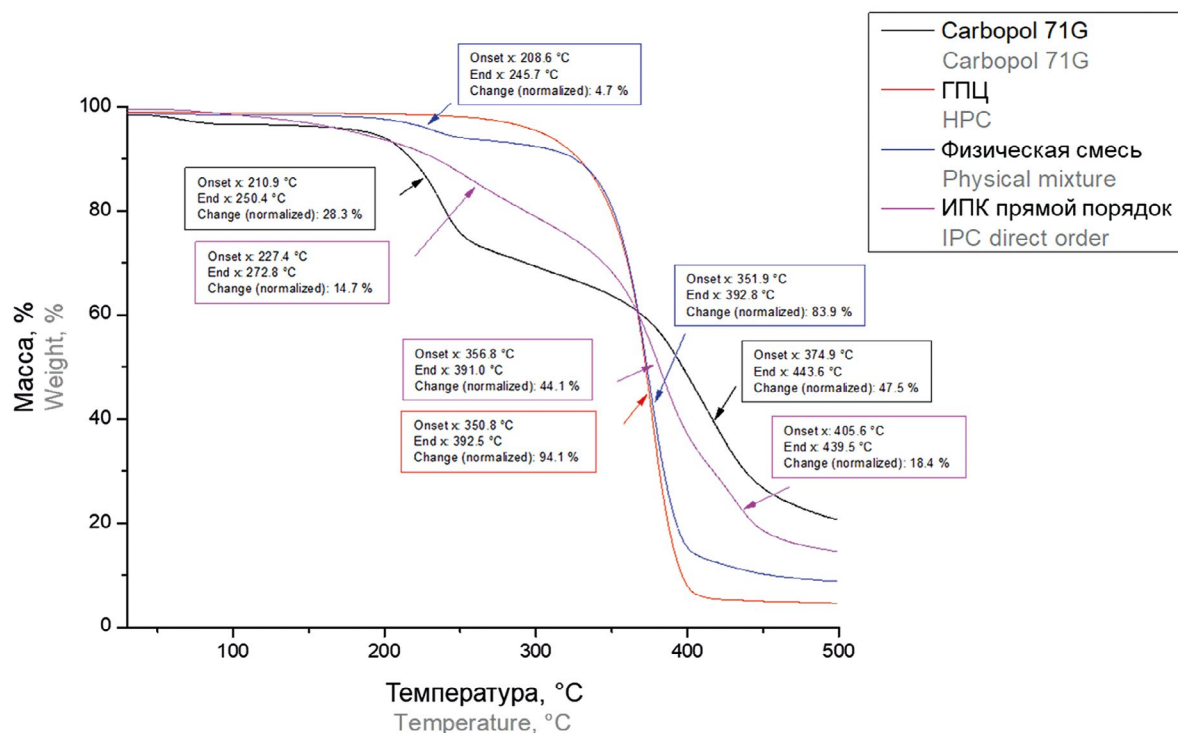


Рисунок 2. ТГА-термограммы индивидуальных полимеров, их физической смеси и ИПК на их основе при прямом порядке смешения (по оси ординат – вес, %; по оси абсцисс – температура, °C)

Figure 2. TGA-thermograms of the individual polymers, their physical mixture and IPCs based on them direct order (ordinate – weight, %; abscissa – temperature, °C)

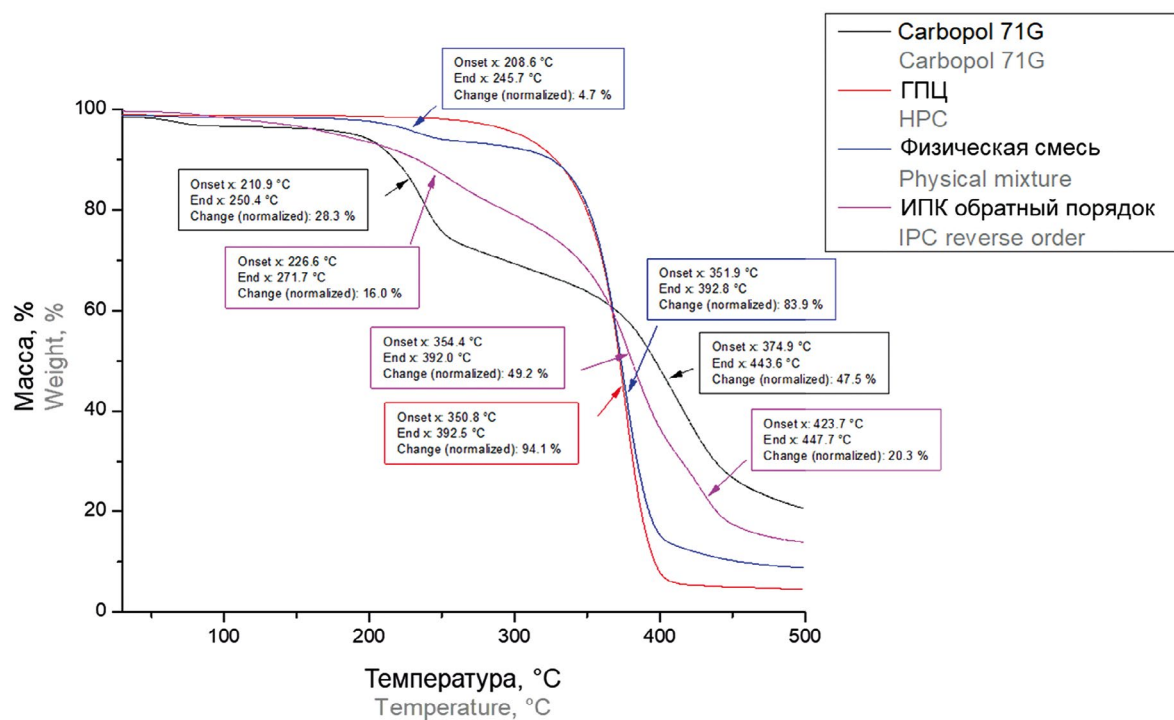


Рисунок 3. ТГА-термограммы индивидуальных полимеров, их физической смеси и ИПК на их основе при обратном порядке смешения (по оси ординат – вес, %; по оси абсцисс – температура, °C)

Figure 3. TGA-thermograms of the individual polymers, their physical mixture and IPCs based on them reverse order (ordinate – weight, %; abscissa – temperature, °C)

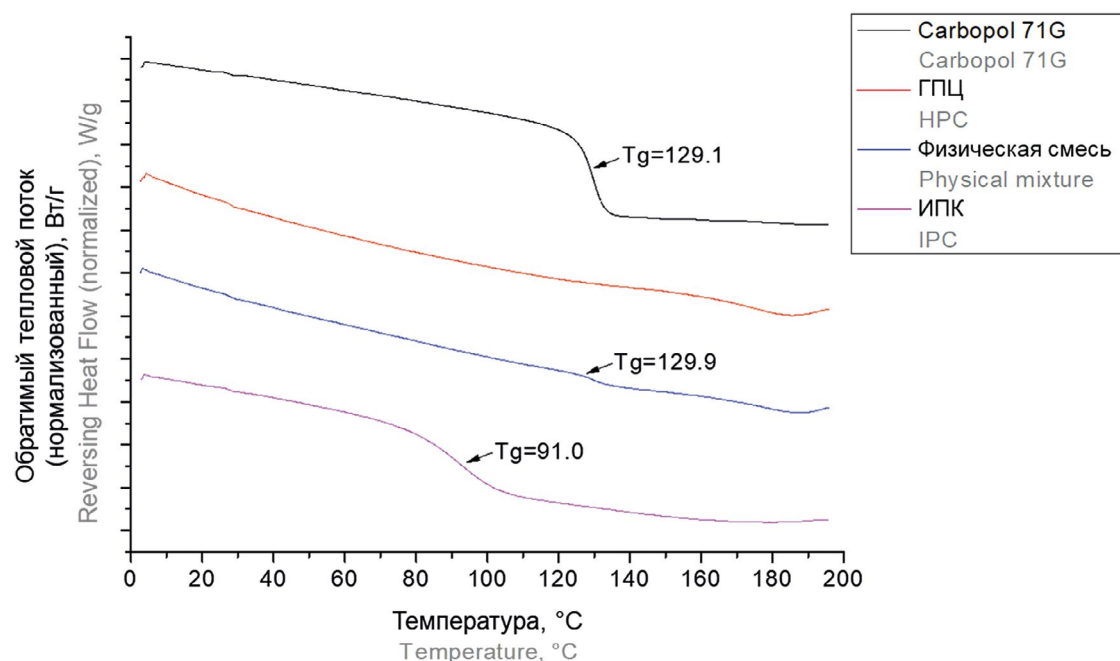


Рисунок 4. мДСК-термограммы ИПК, индивидуальных полимеров и их физической смеси (по оси ординат – обратимый тепловой поток, Вт/г; по оси абсцисс – температура, °C)

Figure 4. mDSC-thermograms of IPC, individual polymers and their physical mixtures (ordinate – reversing heat flow, W/g; abscissa – temperature, °C)

Набухаемость матриц индивидуальных полимеров (рисунок 5), их ФС и ИПК на основе ГПЦ / Carbopol® 71G была исследована в среде, имитирующей желудочный сок (0,1 М HCl), для того чтобы оценить возможность применения системы для гастроретентивной системы доставки, так как выбранная среда (0,1 М HCl с pH = 1,2) имитирует голодный желудок. На протяжении всего эксперимента матрицы сохраняли свою форму, при этом увеличивались в размерах (рисунок 6). В первые 30 мин эксперимента степень набухания матриц ИПК и Carbopol® 71G достигла величины 200 %, далее система с ИПК продолжала удерживать значения на близком уровне на протяжении всего эксперимента. Такой равномерный профиль позволяет обеспечить высвобождение АФИ с момента попадания в исследуемую среду на протяжении 6 ч на постоянном уровне. В то время как для матрицы с Carbopol® 71G характерно прогрессирующее увеличение значений набухания до 900 % с образованием гидрогелевого слоя, что обусловлено его сетчатым строением и гидратацией карбоксильных групп [32]. Матрица на основе ГПЦ полностью растворилась в среде спустя 4 ч эксперимента. Как можно заметить, матрицы на основе ИПК и ФС имеют схожие профили набухания, что может быть связано со схожестью внутриматричных процессов, а именно с образованием водородных связей между полимерами в матрице ФС по ме-

ре пенетрации среды, с кислым значением pH. Последнее приводит к образованию трехмерной сетчатой структуры вследствие спонтанного и хаотичного межмолекулярного взаимодействия реагирующих комплементарных звеньев макромолекул, что и изменяет поведение матрицы в ходе эксперимента. Видимое снижение степени набухаемости компактов из ФС по сравнению с поликомплексными матрицами объясняется стремительным образованием кооперативной системы водородных связей, что обуславливает гидрофобизацию системы из-за сегрегирования слабо набухающих в условиях кислой среды ИПК-последовательностей, что и приводит к контрактированию матрицы и вытеснению воды из структуры образующегося плотного геля [40, 43].

Для оценки возможных структурных изменений матриц ИПК, происходящих под влиянием среды с низким значением pH, был проведен мДСК-мониторинг высушенных образцов матриц, отобранных на разных временных отрезках в процессе оценки их набухаемости. В ходе термического анализа образцов поликомплексных матриц до набухания, а также спустя 2 ч и 6 ч после набухания в среде 0,1 М HCl была выявлена единственная T_g для каждого из анализируемых образцов, что свидетельствует об устойчивости поликомплекса в кислой среде, обусловленной кооперативной системой межмакромолекулярных водородных связей (рисунок 7). Тем не

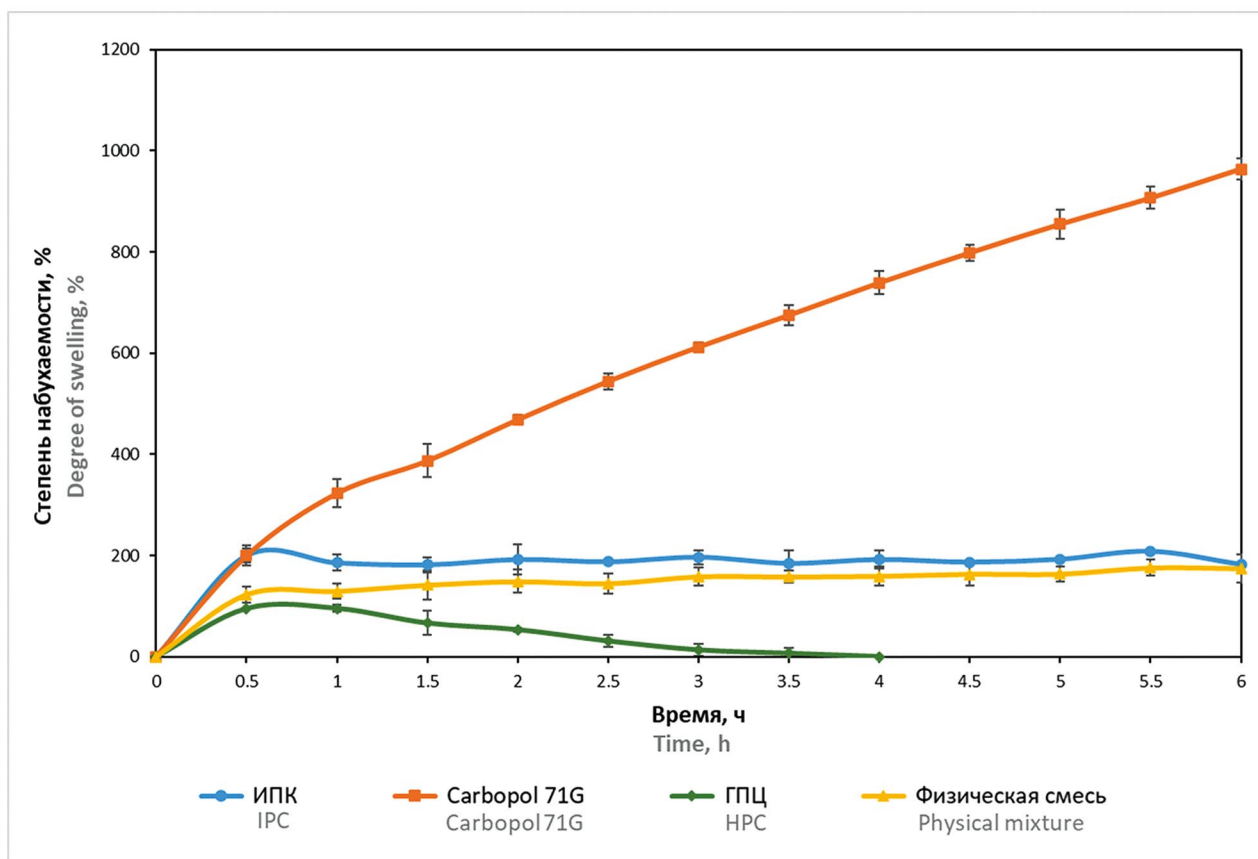


Рисунок 5. Профиль набухания матриц индивидуальных полимеров, их физической смеси и полученного ИПК в среде, имитирующей желудочный сок (0,1M HCl) (по оси ординат – степень набухаемости, %; по оси абсцисс – время, ч)

Figure 5. The swelling profile of the matrices of the individual polymers, their physical mixture and the resulting IPC in the media simulating stomach acid (0.1 M HCl) (ordinate – degree of swelling, %; abscissa – time, h)

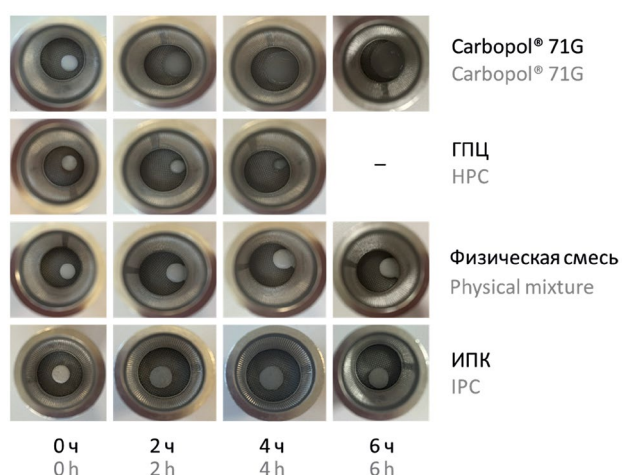


Рисунок 6. Экспериментальный внешний вид исходных веществ, их физической смеси и матриц ИПК при испытании на набухание

Figure 6. Experimental appearance of the initial substances, their physical mixture and IPC matrices during the swelling test

менее следует отметить, что нахождение поликомплексных матриц в кислой среде независимо от периода пребывания характеризуется небольшим увеличением результирующей T_g , что, по всей видимости, является подтверждением усиливающейся роли гидрофобных взаимодействий [1, 4].

По результатам исследования кинетики высвобождения модельного АФИ из полученных поликомплексных матриц состава ГПЦ / Carbopol® 71G в среду, имитирующую желудочный сок, максимальная концентрация ацикловира, перешедшего в среду, наблюдается на 30-й мин эксперимента и составляет 98,5 %, что, по всей видимости, может быть связано со стремительной гидратацией матриц и характерно для немедленного типа высвобождения [32]. По истечении 60 мин концентрация АФИ оставалась практически неизменной, что обусловлено восполнением среды после отбора проб ввиду того, что максимальная концентрация ацикловира в среде была достигнута ранее. Профили высвобождения ацикловира из матриц на основе индивидуальных полимеров и их ФС демонстрируют посте-

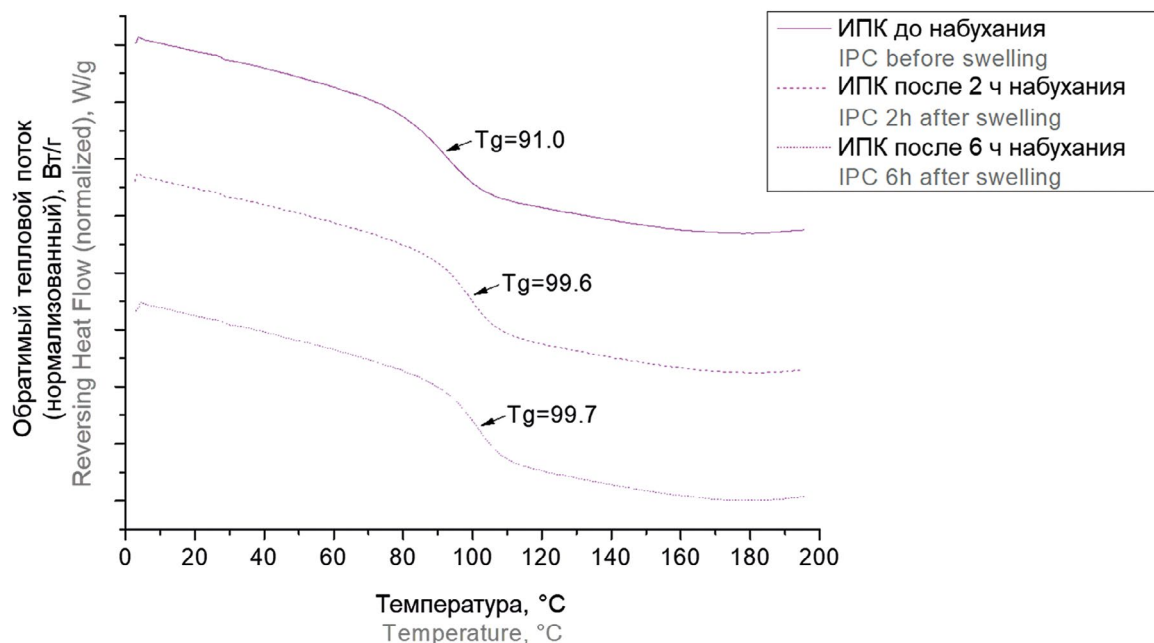


Рисунок 7. мДСК-термограммы ИПК спустя 2 и 6 ч эксперимента по набухаемости (по оси ординат – обратимый тепловой поток, Вт/г; по оси абсцисс – температура, °C)

Figure 7. mDSC-thermograms of IPC after 2 and 6 hours of swelling (ordinate – reversing heat flow, W/g; abscissa – temperature, °C)

пенное высвобождение используемого АФИ, причем если характер выхода ЛС из матриц на основе карбопола и ФС сопоставим, то ГПЦ-матрицы занимают промежуточное положение между поликомплексными и остальными системами (рисунок 8). Таким образом, матрицы на основе Carborol® 71G характеризуются наиболее замедленным высвобождением, что, по всей видимости, связано со способностью карбополов образовывать гидрогелевый слой на поверхности компактов в процессе набухания, замедляющий пенетрацию среды растворения внутрь [32].

С целью изучения применимости изучаемого ИПК в качестве носителя для гастроадгезионной доставки нами также была произведена оценка мукоадгезии к компактам муцина, полученного из слизистой оболочки желудков свиней. Наиболее распространенным и широко используемым методом оценки биоадгезии является метод измерения прочности на отрыв. Во время стадии консолидации происходит взаимодействие между компактом муцина, имитирующим слизистую оболочку, и таблетированной матрицей изучаемого носителя. Известно, что мукоадгезивными свойствами могут обладать молекулы с группами, образующими водородные связи ($-\text{OH}$, $-\text{COOH}$), анионным поверхностным зарядом, высокой молекулярной массой, гибкими цепочками и поверхностно-активными свойствами [45–47].

Результаты изучения пиковой положительной силы полимерных матриц к муциновым компактам

показаны на рисунке 9. При анализе полученных результатов было выявлено, что ИПК-матрицы обладают низкой способностью к мукоадгезии к компактам муцина по сравнению с исходными полимерами и их ФС. Последние, по всей видимости, ввиду наличия свободных гидроксильных и карбоксильных групп в их составе при кислом значении pH (0,1 M HCl) остаются в протонированном состоянии и способны образовывать водородные связи с гликопротеидами муцина. Ранее было показано, что именно протонированные, а не ионизированные карбоксильные группы вступают в реакцию с гликопротеинами муцина путем образования водородных связей [48–50]. Важным условием формирования такого типа связей является наличие протон-донорных и протон-акцепторных групп. Ввиду того, что синтезированный ИПК стабилизирован кооперативной системой межмакромолекулярных водородных связей и был получен в стехиометричном соотношении компонентов, наличие небольшого количества свободных реакционных групп в структуре ИПК возможно только в области так называемых «петель». Последние представляют собой участки стерического несоответствия, препятствующие ИПК-образованию. Такое строение поликомплексных и снижение доли реакционноспособных свободных протонированных карбоксильных групп в кислой среде и объясняет низкую мукоадгезионную способность к взаимодействию с гликопротеидами муцина.

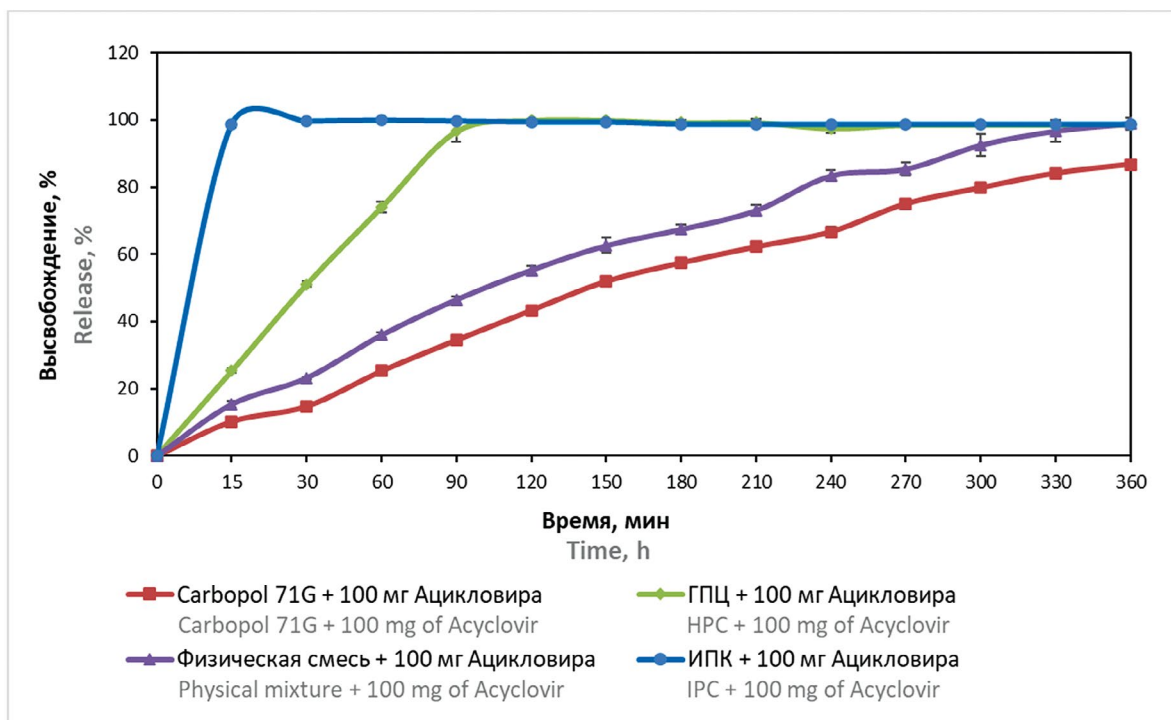


Рисунок 8. Профиль высвобождения ацикловира из матриц индивидуальных полимеров, их физической смеси и полученного ИПК в среду, имитирующую желудочный сок (0,1 М HCl) (по оси ординат – высвобождение, %; по оси абсцисс – время, ч)

Figure 8. Profile of acyclovir release from matrices of individual polymers, their physical mixture and the resulting IPC into a media simulating stomach acid (0.1 M HCl) (ordinate – release, %; abscissa – time, h)

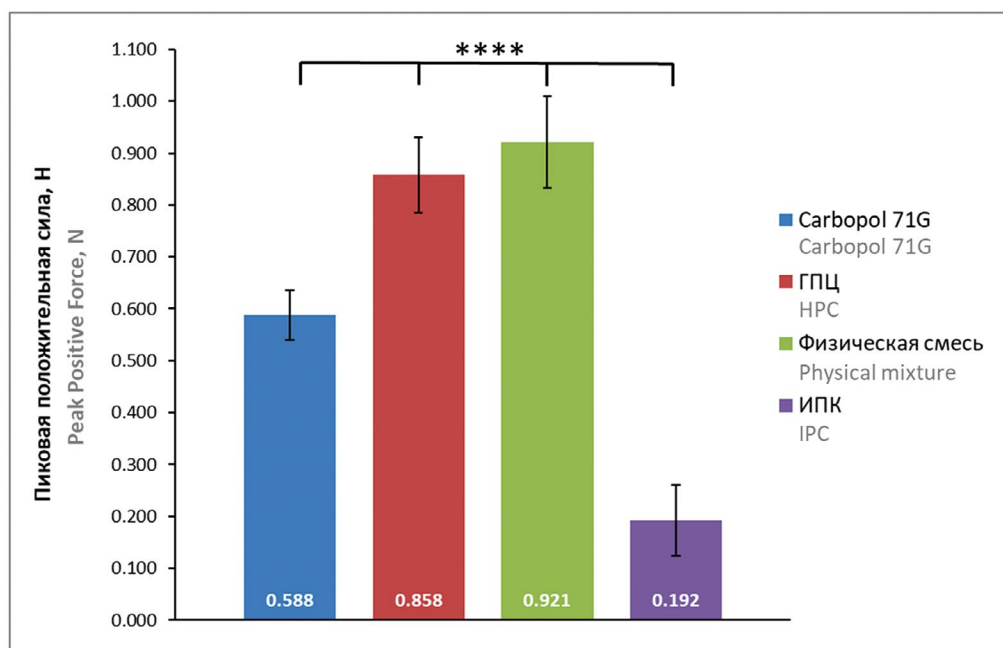


Рисунок 9. Результаты измерения пиковой положительной силы индивидуальных полимеров, физической смеси и ИПК на муциновых компактах (Н) ($n = 6$, «***» означает $p < 0,0001$) (по оси ординат – пиковая положительная сила, Н)

Figure 9. Results of measuring the peak positive force of individual polymers, physical mixture and IPC from mucin compacts (N) ($n = 6$, «***» means $p < 0,0001$) (ordinate – peak positive force, N)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на структурных и физико-химических особенностях полимеров фармацевтического назначения ГПЦ и Carborpol® 71G, мы получили интерполимерные комплексы с их участием. В результате проведенного исследования было доказано, что ГПЦ образует поликомплексы с Carborpol® марок 71G, 971, 974 в среде подкисленного этанола. Основываясь на данных турбидиметрии, можно заключить, что оптимальным с точки зрения максимальных значений мутности является состав реакционной смеси в соотношении 1:2 ГПЦ / Carborpol® 71G, причем при обоих порядках смешивания. По результатам ИК-спектроскопии и ТГА перспективным с точки зрения выявленных структурных особенностей и термической стабильности является стехиометрический состав ГПЦ / Carborpol® 71G, независимо от порядка смешивания растворов/дисперсий полимеров. На ИК-спектрах образца полученного ИПК наблюдался сдвиг полосы поглощения до 1730 см⁻¹, что подтверждает наличие карбоксильных групп Carborpol® 71G, связанных водородными связями с ОН-группами ГПЦ. Наличие единственной температуры стеклования у синтезированного образца ГПЦ / Carborpol® 71G подтверждает совместимость полимеров в составе ИПК. Согласно элементному анализу, соотношение компонентов в поликомплексе составляло 1:2 с избытком Carborpol® 71G. На основе данного носителя были получены матрицы для проведения оценки набухаемости и высвобождения. Для полученных таблетированных поликомплексных матриц с ацикловиром характерен немедленный тип высвобождения, так как максимальная концентрация ЛС в среде достигается уже через полчаса, что представляют интерес для дальнейшего исследования полученного ИПК с целью разработки на его основе систем гастроретентивной доставки. В связи с выявленной низкой мукоадгезионной способностью поликомплексных матриц перспективным является разработка «плавающей» гастроретентивной формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khutoryanskiy V.V., Dubolazov A.V., Mun G.A. pH- and ionic strength effects on interpolymer complexation via hydrogen-bonding. In: Khutoryanskiy V.V., Staikos G., editors. Hydrogen-bonded interpolymer complexes: Formation, structure and applications. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2009. P. 1–21. DOI: 10.1142/9789812709776_0001.
2. Smyslov R.Y., Gorshkova Y.E., Nekrasova T.N., Makhayeva D.N., Mun G.A., Irmukhametova G.S., Khutoryanskiy V.V. Dynamic and structural insights into hydrogen-bonded interpolymer complexes of poly (2-alkyl-2-oxazolines) with poly (carboxylic acids). *Journal of Colloid and Interface Science*. 2025;699(1):138185. DOI: 10.1016/j.jcis.2025.138185.
3. Kopishev E., Jafarova F., Tolymbekova L., Seitenova G., Safarov R. Interpolymer Complexation Between Cellulose Ethers, Poloxamers, and Polyacrylic Acid: Surface-Dependent Behavior. *Polymers*. 2025;17(10):1414. DOI: 10.3390/polym17101414.
4. Khutoryanskiy V.V. Pharmaceutical applications of interpolymer complexes. In: Khutoryanskiy V.V., Staikos G., editors. Hydrogen-bonded interpolymer complexes. Formation, structure and applications. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2009. P. 235–258. DOI: 10.1142/9789812709776_0009.
5. Khutoryanskiy V.V. Hydrogen-bonded interpolymer complexes as materials for pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007;334(1–2):15–26. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.01.037.
6. Keldibekova R., Suleimenova S., Nurgozhina G., Kopishev E. Interpolymer Complexes Based on Cellulose Ethers: Application. *Polymers*. 2023;15(15):3326. DOI: 10.3390/polym15153326.
7. Adeleke O.A. Premium ethylcellulose polymer based architectures at work in drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;1:100023. DOI: 10.1016/j.ijpx.2019.100023.
8. Nurkeeva Z.S., Mun G.A., Khutoryanskiy V.V. Interpolymer complexes of water-soluble nonionic polysaccharides with polycarboxylic acids and their applications. *Macromolecular Bioscience*. 2003;3(6):283–295. DOI: 10.1002/chin.200408305.
9. Satoh K., Takayama K., Machida Y., Suzuki Y., Nakagaki M., Nagai T. Factors affecting the bioadhesive property of tablets consisting of hydroxypropyl cellulose and carboxyvinyl polymer. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1989;37(5):1366–1368. DOI: 10.1248/cpb.37.1366.
10. Mangazbaeva R.A., Mun G.A., Nurkeeva Z.S., Khutoryanskiy V.V. Interpolymer complexes of hydroxypropylmethylcellulose with polycarboxylic acids in aqueous solutions. *Polymer International*. 2006;55(6):668–674. DOI: 10.1002/pi.2012.
11. Mun G.A., Nurkeeva Z.S., Khutoryanskiy V., Dubolazov A.V. Effect of pH and ionic strength on the complex formation of poly (acrylic acid) with hydroxyethylcellulose in aqueous solutions. *Polymer Science*. 2003;45(12):2091–2095.
12. Şakar-Deliormanli A. Flow behavior of hydroxypropyl methyl cellulose/polyacrylic acid interpolymer complexes in aqueous media. *Polymer International*. 2012;61(12):1751–1757. DOI: 10.1002/pi.4266.
13. Negim E.S. M., Nurpeissova Z.A., Mangazbayeva R.A., Khatib J.M., Williams C., Mun G.A. Effect of pH on the physico-mechanical properties and miscibility of methyl cellulose/poly (acrylic acid) blends. *Carbohydrate Polymers*. 2014;101:415–422. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.09.047.
14. Khutoryanskaya O.V., Morrison P.W., Seilkhanov S.K., Mussin M.N., Ozhmukhametova E.K., Rakhypbekov T.K., Khutoryanskiy V.V. Hydrogen-bonded complexes and blends of poly (acrylic acid) and methylcellulose: nanoparticles and mucoadhesive films for ocular delivery of riboflavin. *Macromolecular Bioscience*. 2014;14(2):225–234. DOI: 10.1002/mabi.201300313.
15. Zhang X., Lin F., Yuan Q., Zhu L., Wang C., Yang S. Hydrogen-bonded thin films of cellulose ethers and poly (acrylic acid). *Carbohydrate Polymers*. 2019;215:58–62. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.03.066.
16. Khutoryanskiy V.V., Cascone M.G., Lazzeri L., Barbani N., Nurkeeva Z.S., Mun G.A., Dubolazov A.V. Morphological and thermal characterization of interpolymer comple-

- xes and blends based on poly (acrylic acid) and hydroxypropylcellulose. *Polymer International*. 2004;53(3):307–311. DOI: 10.1002/pi.140.
17. Chen Y., Zhang L., Xu J., Xu S., Li Y., Sun R., Huang J., Peng J., Gong Z., Wang J., Tang L. Development of a hydroxypropyl methyl cellulose/polyacrylic acid interpolymer complex formulated buccal mucosa adhesive film to facilitate the delivery of insulin for diabetes treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;269:131876. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131876.
 18. Luo K., Yin J., Khutoryanskaya O.V., Khutoryanskiy V.V. Mucoadhesive and elastic films based on blends of chitosan and hydroxyethylcellulose. *Macromolecular Bioscience*. 2008;8(2):184–192. DOI: 10.1002/mabi.200700185.
 19. Khutoryanskiy V.V., Cascone M.G., Lazzeri L., Nurkeeva Z.S., Mun G.A., Mangazbaeva R.A. Phase behaviour of methylcellulose–poly (acrylic acid) blends and preparation of related hydrophilic films. *Polymer International*. 2003;52(1):62–67. DOI: 10.1002/pi.1004.
 20. Brovko O., Palamarchuk I., Gorshkova N. Chukhchin D. Investigation of interpolymer complexes of fucoidan with sodium alginate in solutions and films. *Journal of Applied Phycology*. 2025;37(1):539–551. DOI: 10.1007/s10811-024-03377-w.
 21. Ramgonda P., Masareddy R.S., Patil A., Bolmal U. Development of budesonide oral colon specific drug delivery system using interpolymer Complexation method. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2021;55(1):164–175. DOI: 10.5530/ijper.55.1s.47.
 22. Rahbar N., Darvish S., Farrahi F., Kouchak M. Chitosan/carbomer nanoparticles- laden in situ gel for improved ocular delivery of timolol: in vitro, in vivo, and ex vivo study. *Drug Delivery and Translational Research*. 2025;15:1210–1220. DOI: 10.1007/s13346-024-01663-1.
 23. Dou H., Jiang M., Peng H., Chen D., Hong Y. pH-Dependent Self-Assembly: Micellization and Micelle–Hollow-Sphere Transition of Cellulose-Based Copolymers. *Angewandte Chemie International Edition*. 2003;42(13):1516–1519. DOI: 10.1002/anie.200250254.
 24. Dou H., Tang M., Sun K. A Facile One-Pot Synthesis to Dextran-Based Nanoparticles with Carboxy Functional Groups. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 2005;206(21):2177–2181. DOI: 10.1002/macp.200500326.
 25. Khutoryanskaya O.V., Williams A.C., Khutoryanskiy V.V. pH-mediated interactions between poly (acrylic acid) and methylcellulose in the formation of ultrathin multilayered hydrogels and spherical nanoparticles. *Macromolecules*. 2007;40(21):7707–7713. DOI: 10.1021/ma071644v.
 26. Thakker S.P., Rokhade A.P., Abbigerimath S.S., Iliger S.R., Kulkarni V.H., More U.A., Aminabhavi T.M. Inter-polymer complex microspheres of chitosan and cellulose acetate phthalate for oral delivery of 5-fluorouracil. *Polymer bulletin*. 2014;71(8):2113–2131. DOI: 10.1007/s00289-014-1176-4.
 27. Aziz M.S., Sabar M.H. Development and optimization of an innovative raft-forming antiemetic gastro-retentive system. *Pharmacia*. 2025;72:1–14. DOI: 10.3897/pharmacia.72.e147836.
 28. Park S.-H., Chun M.-K., Choi H.-K. Preparation of an extended-release matrix tablet using chitosan/Carbopol interpolymer complex. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;347(1–2):39–44. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.06.024.
 29. Zhang F., Meng F., Wang Z.Y., Na W. Interpolymer complexation between copovidone and carbopol and its effect on drug release from matrix tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(2):190–203. DOI: 10.1080/03639045.2016.1230625.
 30. Ershadul Haque S.K., Sheela A. Biocompatible interpolymer complex matrix tablets – an oral sustained release class-III antidiabetic drug. In: IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. Bristol: IOP Publishing. 2017;263(2):022030. DOI: 10.1088/1757-899X/263/2/022030.
 31. Zhang F., Lubach J., Na W., Momin S. Interpolymer complexation between Polyox and Carbopol, and its effect on drug release from matrix tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;105(8):2386–2396. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.05.020.
 32. Yusif R.M., Hashim I.I.A., Mohamed E.A., El Rakhawy M.M. Investigation and evaluation of an in situ interpolymer complex of carbopol with polyvinylpyrrolidone as a matrix for gastroretentive tablets of ranitidine hydrochloride. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2016;64(1):42–51. DOI: 10.1248/cpb.c15-00620.
 33. Lu X., Hu Z., Schwartz J. Phase transition behavior of hydroxypropylcellulose under interpolymer complexation with poly (acrylic acid). *Macromolecules*. 2002;35(24):9164–9168. DOI: 10.1021/ma0208842.
 34. Volkova I.F., Grigoryan E.S., Shandryuk G.A., Gorshkova M.Y. Hydrogels Based on Interpolymer Complexes of Sodium Alginate and Synthetic Polyacids. *Polymer Science, Series A*. 2023;65(1):85–95. DOI: 10.1134/S0965545X23700803.
 35. Gorshkova M.Y., Volkova I.F., Grigoriyan E.S., Molchanov S.P. Structure and properties of hydrogels based on sodium alginate and synthetic polyacids. *Mendeleev Communications*. 2024;34(3):372–375. DOI: 10.1016/j.mencom.2024.04.019.
 36. Schmidt R.F., Lutzki J., Dalglish R., Prévost S., Gradziel-ski M. pH-Responsive Rheology and Structure of Poly (ethylene oxide)–Poly (methacrylic acid) Interpolymer Complexes. *Macromolecules*. 2025;58:321–333. DOI: 10.1021/acs.macromol.4c02726.
 37. Насибуллин Ш.Ф., Ван Дуонг Т., Николакакис И., Какриманис К., Ван Ден Мутер Г., Мустафин Р.И. Разработка и исследование гранул методом реактивной термоэкструзии на основе интерполимерных сочетаний сополимеров Eudragit® для доставки индометацина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):223–244. DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1983.
 38. Гордеева Д.С., Насибуллин Ш.Ф., Карпов А.Г., Хуторянский В.В., Мустафин Р.И. Eudragit® ЕРО, модифицированный группами 4-фенилбороновой кислоты, как новый полимерный носитель с улучшенными мукоадгезивными свойствами. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(3):93–102. DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-3-1866.
 39. Гордеева Д.С., Ситенкова (Буховец) А.В., Мустафин Р.И. Интерполиэлектролитные комплексы на основе сополимеров Eudragit® как носители для систем биоадгезивной гастроретентивной доставки метронидазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):72–76. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76.
 40. Викторова А.С., Елизарова Е.С., Романова Р.С., Тимергалиева В.Р., Хуторянский В.В., Мустафин Р.И. Интерполимерные комплексы на основе Carbopol® и поли(2-этил-2-оксазолина) как носители для трансбуккальной доставки метформина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):48–55. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-48-55.

41. Nasibullin S.F., Dunaeva J.V., Akramova L.A., Timergalieva V.R., Moustafine R.I. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes based on different types of pectin with Eudragit® EPO as novel carriers for colon-specific drug delivery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(24):17622. DOI: 10.3390/ijms242417622.
42. Ngwuluka N.C., Choonara Y.E., Modi G. du Toit L.C., Kumar P., Ndesendo V.M.K., Pillay V. Design of an Interpolyelectrolyte Gastroretentive Matrix for the Site-Specific Zero-Order Delivery of Levodopa in Parkinson's Disease. *AAPS PharmSciTech*. 2013;14:605–619. DOI: 10.1208/s12249-013-9945-1.
43. Moustafine R.I., Viktorova A.S., Khutoryanskiy V.V. Interpolymer complexes of Carbopol® 971 and poly (2-ethyl-2-oxazoline): Physicochemical studies of complexation and formulations for oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;558:53–62. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.002.
44. Gómez-Carracedo A., Alvarez-Lorenzo C., Gómez-Amoza J.L., Concheiro A. Glass transitions and viscoelastic properties of Carbopol® and Noveon® compacts. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004;274(1–2):233–243. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.01.023.
45. Boddupalli Bindu M., Mohammed Z. N. K., Nath R. A., Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2010;1(4):381–387. DOI: 10.4103/0110-5558.76436.
46. Gordeeva D.S., Sitenkova (Bukhovets) A.V., Moustafine R.I. New Carriers for Bioadhesive Gastroretentive Drug Delivery Systems Based on Eudragit® EPO/Eudragit® L100 Interpolyelectrolyte Complexes. *Scientia Pharmaceutica*. 2024;92(1):14. DOI: 10.3390/scipharm92010014.
47. Zheng B., Liu D., Qin X., Zhang D., Zhang P. Mucoadhesive-to-Mucopenetrating Nanoparticles for Mucosal Drug Delivery: A Mini Review. *International Journal of Nanomedicine*. 2025;20:2241–2252. DOI: 10.2147/IJN.S505427.
48. Donnelly R., Shaikh R., Singh T. R. R., Garland M. J., Woolfson A. D., Donnelly R. F. Mucoadhesive drug delivery systems. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*. 2011;3(1):89–100. DOI: 10.4103/0975-7406.76478.
49. Jabbari E., Wisniewski N., Peppas N. A. Evidence of mucoadhesion by chain interpenetration at a poly(acrylic acid)/mucin interface using ATR–FTIR spectroscopy. *Journal of Controlled Release*. 1993;26(2):99–108. DOI: 10.1016/0168-3659(93)90109-1.
50. Stankovits G., Szayly K., Galata D. L., Móczó J., Szilágyi A., Gyarmati B. The adhesion mechanism of mucoadhesive tablets with dissimilar chain flexibility on viscoelastic hydrogels. *Materials Today Bio*. 2025;30:101416. DOI: 10.1016/j.mtbio.2024.101416.
2. Smyslov R. Y., Gorshkova Y. E., Nekrasova T. N., Makhayeva D. N., Mun G. A., Irmukhametova G. S., Khutoryanskiy V. V. Dynamic and structural insights into hydrogen-bonded interpolymer complexes of poly (2-alkyl-2-oxazolines) with poly (carboxylic acids). *Journal of Colloid and Interface Science*. 2025;699(1):138185. DOI: 10.1016/j.jcis.2025.138185.
3. Kopishev E., Jafarova F., Tolymbekova L., Seitenova G., Safarov R. Interpolymer Complexation Between Cellulose Ethers, Poloxamers, and Polyacrylic Acid: Surface-Dependent Behavior. *Polymers*. 2025;17(10):1414. DOI: 10.3390/polym17101414.
4. Khutoryanskiy V. V. Pharmaceutical applications of interpolymer complexes. In: Khutoryanskiy V. V., Staikos G., editors. Hydrogen-bonded interpolymer complexes. Formation, structure and applications. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2009. P. 235–258. DOI: 10.1142/9789812709776_0009.
5. Khutoryanskiy V. V. Hydrogen-bonded interpolymer complexes as materials for pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007;334(1–2):15–26. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.01.037.
6. Keldibekova R., Suleimenova S., Nurgozhina G., Kopishev E. Interpolymer Complexes Based on Cellulose Ethers: Application. *Polymers*. 2023;15(15):3326. DOI: 10.3390/polym15153326.
7. Adeleke O. A. Premium ethylcellulose polymer based architectures at work in drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;1:100023. DOI: 10.1016/j.ijpx.2019.100023.
8. Nurkeeva Z. S., Mun G. A., Khutoryanskiy V. V. Interpolymer complexes of water-soluble nonionic polysaccharides with polycarboxylic acids and their applications. *Macromolecular Bioscience*. 2003;3(6):283–295. DOI: 10.1002/chin.200408305.
9. Satoh K., Takayama K., Machida Y., Suzuki Y., Nakagaki M., Nagai T. Factors affecting the bioadhesive property of tablets consisting of hydroxypropyl cellulose and carboxyvinyl polymer. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1989;37(5):1366–1368. DOI: 10.1248/cpb.37.1366.
10. Mangazbaeva R. A., Mun G. A., Nurkeeva Z. S., Khutoryanskiy V. V. Interpolymer complexes of hydroxypropylmethylcellulose with polycarboxylic acids in aqueous solutions. *Polymer International*. 2006;55(6):668–674. DOI: 10.1002/pi.2012.
11. Mun G. A., Nurkeeva Z. S., Khutoryanskiy V., Dubolazov A. V. Effect of pH and ionic strength on the complex formation of poly (acrylic acid) with hydroxyethylcellulose in aqueous solutions. *Polymer Science*. 2003;45(12):2091–2095.
12. Şakar-Deliormanli A. Flow behavior of hydroxypropyl methyl cellulose/polyacrylic acid interpolymer complexes in aqueous media. *Polymer International*. 2012;61(12):1751–1757. DOI: 10.1002/pi.4266.
13. Negim E. S. M., Nurpeissova Z. A., Mangazbayeva R. A., Khatib J. M., Williams C., Mun G. A. Effect of pH on the physico-mechanical properties and miscibility of methyl cellulose/poly (acrylic acid) blends. *Carbohydrate Polymers*. 2014;101:415–422. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.09.047.
14. Khutoryanskaya O. V., Morrison P. W., Seilkhanov S. K., Mussin M. N., Ozhmukhametova E. K., Rakhypbekov T. K., Khutoryanskiy V. V. Hydrogen-bonded complexes and blends of poly (acrylic acid) and methylcellulose: nano-

REFERENCES

- particles and mucoadhesive films for ocular delivery of riboflavin. *Macromolecular Bioscience*. 2014;14(2):225–234. DOI: 10.1002/mabi.201300313.
15. Zhang X., Lin F., Yuan Q., Zhu L., Wang C., Yang S. Hydrogen-bonded thin films of cellulose ethers and poly (acrylic acid). *Carbohydrate Polymers*. 2019;215:58–62. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.03.066.
 16. Khutoryanskiy V.V., Cascone M.G., Lazzeri L., Barbani N., Nurkeeva Z.S., Mun G.A., Dubolazov A.V. Morphological and thermal characterization of interpolymer complexes and blends based on poly (acrylic acid) and hydroxypropylcellulose. *Polymer International*. 2004;53(3):307–311. DOI: 10.1002/pi.140.
 17. Chen Y., Zhang L., Xu J., Xu S., Li Y., Sun R., Huang J., Peng J., Gong Z., Wang J., Tang L. Development of a hydroxypropyl methyl cellulose/polyacrylic acid interpolymer complex formulated buccal mucosa adhesive film to facilitate the delivery of insulin for diabetes treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;269:131876. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131876.
 18. Luo K., Yin J., Khutoryanskaya O.V., Khutoryanskiy V.V. Mucoadhesive and elastic films based on blends of chitosan and hydroxyethylcellulose. *Macromolecular Bioscience*. 2008;8(2):184–192. DOI: 10.1002/mabi.200700185.
 19. Khutoryanskiy V.V., Cascone M.G., Lazzeri L., Nurkeeva Z.S., Mun G.A., Mangazbaeva R.A. Phase behaviour of methylcellulose–poly (acrylic acid) blends and preparation of related hydrophilic films. *Polymer International*. 2003;52(1):62–67. DOI: 10.1002/pi.1004.
 20. Brovko O., Palamarchuk I., Gorshkova N., Chukhchin D. Investigation of interpolymer complexes of fucoidan with sodium alginate in solutions and films. *Journal of Applied Phycology*. 2025;37(1):539–551. DOI: 10.1007/s10811-024-03377-w.
 21. Ramgonda P., Masareddy R.S., Patil A., Bolmal U. Development of budesonide oral colon specific drug delivery system using interpolymer Complexation method. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2021;55(1):164–175. DOI: 10.5530/ijper.55.1s.47.
 22. Rahbar N., Darvish S., Farrahi F., Kouchak M. Chitosan/carbomer nanoparticles- laden in situ gel for improved ocular delivery of timolol: in vitro, in vivo, and ex vivo study. *Drug Delivery and Translational Research*. 2025;15:1210–1220. DOI: 10.1007/s13346-024-01663-1.
 23. Dou H., Jiang M., Peng H., Chen D., Hong Y. pH-Dependent Self-Assembly: Micellization and Micelle–Hollow-Sphere Transition of Cellulose-Based Copolymers. *Angewandte Chemie International Edition*. 2003;42(13):1516–1519. DOI: 10.1002/anie.200250254.
 24. Dou H., Tang M., Sun K. A Facile One-Pot Synthesis to Dextran-Based Nanoparticles with Carboxy Functional Groups. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 2005;206(21):2177–2181. DOI: 10.1002/macp.200500326.
 25. Khutoryanskaya O.V., Williams A.C., Khutoryanskiy V.V. pH-mediated interactions between poly (acrylic acid) and methylcellulose in the formation of ultrathin multilayered hydrogels and spherical nanoparticles. *Macromolecules*. 2007;40(21):7707–7713. DOI: 10.1021/ma071644v.
 26. Thakker S.P., Rokhade A.P., Abbigerimath S.S., Iliger S.R., Kulkarni V.H., More U.A., Aminabhavi T.M. Inter-polymer complex microspheres of chitosan and cellulose acetate phthalate for oral delivery of 5-fluorouracil. *Polymer bulletin*. 2014;71(8):2113–2131. DOI: 10.1007/s00289-014-1176-4.
 27. Aziz M.S., Sabar M.H. Development and optimization of an innovative raft-forming antiemetic gastro-retentive system. *Pharmacia*. 2025;72:1–14. DOI: 10.3897/pharmacia.72.e147836.
 28. Park S.-H., Chun M.-K., Choi H.-K. Preparation of an extended-release matrix tablet using chitosan/Carbopol interpolymer complex. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;347(1–2):39–44. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.06.024.
 29. Zhang F., Meng F., Wang Z.Y., Na W. Interpolymer complexation between copovidone and carbopol and its effect on drug release from matrix tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(2):190–203. DOI: 10.1080/03639045.2016.1230625.
 30. Ershadul Haque S.K., Sheela A. Biocompatible interpolymer complex matrix tablets – an oral sustained release class-III antidiabetic drug. In: IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. Bristol: IOP Publishing. 2017;263(2):022030. DOI: 10.1088/1757-899X/263/2/022030.
 31. Zhang F., Lubach J., Na W., Momin S. Interpolymer complexation between Polyox and Carbopol, and its effect on drug release from matrix tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;105(8):2386–2396. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.05.020.
 32. Yusif R.M., Hashim I.I.A., Mohamed E.A., El Rakhawy M.M. Investigation and evaluation of an in situ interpolymer complex of carbopol with polyvinylpyrrolidone as a matrix for gastroretentive tablets of ranitidine hydrochloride. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2016;64(1):42–51. DOI: 10.1248/cpb.c15-00620.
 33. Lu X., Hu Z., Schwartz J. Phase transition behavior of hydroxypropylcellulose under interpolymer complexation with poly (acrylic acid). *Macromolecules*. 2002;35(24):9164–9168. DOI: 10.1021/ma0208842.
 34. Volkova I.F., Grigoryan E.S., Shandryuk G.A., Gorshkova M.Y. Hydrogels Based on Interpolymer Complexes of Sodium Alginate and Synthetic Polyacids. *Polymer Science, Series A*. 2023;65(1):85–95. DOI: 10.1134/S0965545X23700803.
 35. Gorshkova M.Y., Volkova I.F., Grigoriyan E.S., Molchanov S.P. Structure and properties of hydrogels based on sodium alginate and synthetic polyacids. *Mendeleev Communications*. 2024;34(3):372–375. DOI: 10.1016/j.mencom.2024.04.019.
 36. Schmidt R.F., Lutzki J., Dalglish R., Prévost S., Gradziel-ski M. pH-Responsive Rheology and Structure of Poly (ethylene oxide)–Poly (methacrylic acid) Interpolymer Complexes. *Macromolecules*. 2025;58:321–333. DOI: 10.1021/acs.macromol.4c02726.
 37. Nasibullin S.F., Van Duong T., Nikolakakis I., Kachrimanis K., Van den Mooter G., Moustafine R.I. Development and study of reactive hot-melt extruded granules based on interpolymer combinations of Eudragit® copolymers for indomethacin delivery. *Drug development & registration*. 2025;14(1):223–244. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1983.
 38. Gordeeva D.S., Nasibullin S.F., Karpov A.G., Khutoryanskiy V.V., Moustafine R.I. Eudragit® EPO, modified with 4-phenylboronic acid groups, as a novel polymeric excipient with enhanced mucoadhesive properties. *Drug development & registration*. 2024;13(3):93-102. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-3-1866.
 39. Gordeeva D.S., Sitenkova (Bukhovets) A.V., Moustafine R.I. Interpolyelectrolyte Complexes Based on Eudragit® Copolymers as Carriers for Bioadhesive Gastro-

- retentive Metronidazole Delivery System. *Drug development & registration*. 2020;9(2):72–76. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76.
40. Viktorova A. S., Elizarova E. S., Romanova R. S., Timergalieva V. R., Khutoryanskiy V. V., Moustafine R. I. Interpolymer complexes based on Carbopol® and poly(2-ethyl-2-oxazoline) as carriers for buccal delivery of metformin. *Drug development & registration*. 2021;10(1):48–55. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-48-55.
 41. Nasibullin S. F., Dunaeva J. V., Akramova L. A., Timergalieva V. R., Moustafine R. I. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes based on different types of pectin with Eudragit® EPO as novel carriers for colon-specific drug delivery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(24):17622. DOI: 10.3390/ijms242417622.
 42. Ngwuluka N. C., Choonara Y. E., Modi G. du Toit L. C., Kumar P., Ndesendo V. M. K., Pillay V. Design of an Interpolyelectrolyte Gastroretentive Matrix for the Site-Specific Zero-Order Delivery of Levodopa in Parkinson's Disease. *AAPS PharmSciTech*. 2013;14:605–619. DOI: 10.1208/s12249-013-9945-1.
 43. Moustafine R. I., Viktorova A. S., Khutoryanskiy V. V. Interpolymer complexes of Carbopol® 971 and poly(2-ethyl-2-oxazoline): Physicochemical studies of complexation and formulations for oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;558:53–62. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.002.
 44. Gómez-Carracedo A., Alvarez-Lorenzo C., Gómez-Amoza J. L., Concheiro A. Glass transitions and viscoelastic properties of Carbopol® and Noveon® compacts. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004;274(1–2):233–243. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.01.023.
 45. Boddupalli Bindu M., Mohammed Z. N. K., Nath R. A., Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2010;1(4):381–387. DOI: 10.4103/0110-5558.76436.
 46. Gordeeva D. S., Sitenkova (Bukhovets) A. V., Moustafine R. I. New Carriers for Bioadhesive Gastroretentive Drug Delivery Systems Based on Eudragit® EPO/Eudragit® L100 Interpolyelectrolyte Complexes. *Scientia Pharmaceutica*. 2024;92(1):14. DOI: 10.3390/scipharm92010014.
 47. Zheng B., Liu D., Qin X., Zhang D., Zhang P. Mucoadhesive-to-Mucopenetrating Nanoparticles for Mucosal Drug Delivery: A Mini Review. *International Journal of Nanomedicine*. 2025;20:2241–2252. DOI: 10.2147/IJN.S505427.
 48. Donnelly R., Shaikh R., Singh T. R. R., Garland M. J., Woolfson A. D., Donnelly R. F. Mucoadhesive drug delivery systems. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*. 2011;3(1):89–100. DOI: 10.4103/0975-7406.76478.
 49. Jabbari E., Wisniewski N., Peppas N. A. Evidence of mucoadhesion by chain interpenetration at a poly(acrylic acid)/mucin interface using ATR-FTIR spectroscopy. *Journal of Controlled Release*. 1993;26(2):99–108. DOI: 10.1016/0168-3659(93)90109-I.
 50. Stankovits G., Szayly K., Galata D. L., Móczó J., Szilágyi A., Gyarmati B. The adhesion mechanism of mucoadhesive tablets with dissimilar chain flexibility on viscoelastic hydrogels. *Materials Today Bio*. 2025;30:101416. DOI: 10.1016/j.mtbio.2024.101416.