



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

**Hidroksietilceliuliozės ir karboksimetilceliuliozės natrio
druskos mišinio plėvelių sudėties modeliavimas,
optimizavimas, fizikinių, mechaninių savybių ir
biofarmacinis vertinimas**
Baigiamasis magistro projektas

Orinta Stanytė
Projekto autorė

Lekt. dr. Modestas Žilius
Vadovas

Kaunas, 2022



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

**Hidroksietilceliuliozės ir karboksimetilceliuliozės natrio
druskos mišinio plėvelių sudėties modeliavimas,
optimizavimas, fizikinių, mechaninių savybių ir
biofarmacinis vertinimas**

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Orinta Stanytė

Projekto autorė

Lekt. dr. Modestas Žilius

Vadovas

Lekt. dr. Agnė Mazurkevičiūtė

Recenzentė

Kaunas, 2022



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Orinta Stanytė

Hidroksietilceliuliozės ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių sudėties modeliavimas, optimizavimas, fizikinių, mechaninių savybių ir biofarmacinis vertinimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto (toliau – KTU) ir Lietuvos sveikatos universiteto (toliau – LSMU) intelektinės nuosavybės valdymo ir perdavimo nuostatų bei KTU ir LSMU akademinės etikos kodeksuose nustatytų etikos reikalavimų;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjusi;
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal KTU ar LSMU galiojančią tvarką ir būsiu pašalinta iš KTU ar LSMU, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai nagrinėjant galimą akademinės etikos pažeidimą.

Orinta Stanytė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Stanytė, Orianta. Hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių sudėties modeliavimas, optimizavimas, fizikinių, mechaninių savybių ir biofarmacinis vertinimas. Baigiamasis magistro projektas / vadovas Lekt. dr. Modestas Žilius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): chemija, fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: polimerinės plėvelės, hidroksietilceliuliozė, karboksietilceliuliozės natrio druska, polietilenglikolis, dekspantenolis.

Kaunas, 2022. 57 p.

Santrauka

Darbo tikslas: sumodeliuoti ir optimizuoti hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių sudėtį ir įvertinti fizikines, mechanines savybes bei atlikti biofarmacinį vertinimą.

Tyrimo objektas: eksperimentinės hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelės su modeline veikliąja medžiaga dekspantenoliu.

Aktualumas: polimerinių plėvelių kaip alternatyvos kitoms farmacinėms formoms, vartojamoms per burną, kūrimas žmonėms, turintiems rijimo sutrikimų, ir vartojimo patogumui tobulinti.

Tyrimo metodai: eksperimentinių plėvelių sudėties modeliavimas, taikant eksperimentinį planavimą; plėvelių gamyba tirpalo liejimo būdu; fizikinių-mechaninių savybių įvertinimas (masės vienodumo, storio vienodumo, pH, tirpimo trukmės, drėgmės kiekio, lipnumo, tvirtumo ir elastingumo); dekspantenolio kiekio vienodumo testas; *in vitro* dekspantenolio atpalaidavimo testas; ultra-efektyviosios skysčių chromatografijos metodas.

Tyrimo rezultatai: į optimalią plėvelės sudėtį (HEC 0,4 g, KMCNa 0,1 g, PEG 400 2,0 g) buvo įterptas dekspantenolis. Atlikus fizikinių-mechaninių savybių ir biofarmacinį vertinimą, buvo nuspręsta modifikuoti optimalią sudėtį dviem būdais: sumažinant PEG 400 kiekį nuo 2,0 iki 1,8 g ir KMCNa pakeičiant į PVP K90. Eksperimentinių plėvelių su dekspantenoliu storis buvo 425–458 μm, pH 6,3–6,4, tirpimo trukmė 5,21–7,48 min, drėgmės kiekis 4,3–6,3 %, lipnumas 0,168–0,284 N, tvirtumas 6,1–6,7 N, elastingumas 7,7–13,1 mm. Į optimalios sudėties plėvelę įterpus dekspantenolį, 1,6 karto sumažėjo jos tvirtumas, sumažinus PEG 400 kiekį nuo 2,0 iki 1,8 g, 1,5 karto sumažėjo lipnumas, pakeitus KMCNa į PVP K90, 1,8 karto sumažėjo elastingumas. Didžiausias dekspantenolio kiekis per pirmąsias 15 min buvo atpalaiduotas iš optimalios sudėties ir sudėties su mažesniu PEG 400 kiekiu plėvelių, o per 30 min – iš plėvelės su PVP K90. Po 120 min iš plėvelių su dekspantenoliu buvo atpalaiduota iš viso 54,1–58,6 % šios veikliosios medžiagos.

Išvados: pasirinkti kriterijai (didžiausias lipnumas, didžiausias storis) ir jų matematinės lygtys leido atrinkti optimalią plėvelės sudėtį. Eksperimentinės plėvelės atitiko kokybės parametrus ir yra tinkamos atpalaiduoti dekspantenolį.

Stanytė, Orinta. Modeling, Optimization of the Composition of Hydroxyethylcellulose and Sodium Carboxymethylcellulose Bend Films, Physical, Mechanical Properties, and Biopharmaceutical Evaluation. Master's Final Degree Project / supervisor Lect. dr. Modestas Žilius; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian Health Science University.

Study field and area (study field group): Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: polymeric films, hydroxyethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, dexpanthenol.

Kaunas, 2022. 57 pages.

Summary

The aim of work: modeling and optimization of the composition of hydroxyethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose bend films, evaluation of their physical, and mechanical properties as well as biopharmaceutical evaluation.

Research object: hydroxyethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose bend experimental films with an active substance of dexpanthenol.

Actuality: the development of polymeric films as an alternative to other oral pharmaceutical forms for people with swallowing disorders and for ease of use improvement.

Research methods: modeling of the composition of experimental films by using experimental planning; film production by using solvent casting method; evaluation of physical, and mechanical properties (uniformity of mass and thickness, pH, dissolution time, humidity amount, stickiness, strength, and elasticity); uniformity of dexpanthenol content; evaluation of *in vitro* release of dexpanthenol; ultra-efficient liquid chromatographic method.

Research results: dexpanthenol was inserted to the optimal composition (HEC 0,4 g, SCMC 0,1 g, PEG 400 2,0 g) of the film. After evaluation of physical-mechanical properties and biopharmaceutical evaluation, the optimal composition of the film was modified in two ways: by reducing PEG 400 amount from 2,0 to 1,8 g and by changing SCMC to PVP K90. Thickness of experimental films with dexpanthenol was 425–458 μm , pH 6,3–6,4, dissolution time 5,21–7,48 min, humidity amount 4,3–6,3 %, stickiness 0,168–0,284 N, strength 6,1–6,7 N, elasticity 7,7–13,1 mm. Insertion of dexpanthenol to the optimal composition of film decreased the strength of the film by 1,6 times, the amount reduction of PEG 400 from 2,0 to 1,8 g, decreased the stickiness of the film by 1,5 times, the change of SCMC to PVP K90, decreased the elasticity of the film by 1,8 times. In the first 15 minutes, the largest amount of dexpanthenol was released from the optimal composition film and the film with reduced PEG 400 amount, in 30 minutes the largest amount of dexpanthenol was released from the film with PVP K90. After 120 minutes the amount of released dexpanthenol from the experimental films with this active substance was 54,1–58,6 %.

Conclusions: the selected criteria (maximum stickiness, maximum thickness) and their mathematical equations allowed to select the optimal composition of film. Experimental films conformed to the quality parameters and are suitable for releasing dexpanthenol.

Turinys

Lentelių sąrašas	8
Paveikslų sąrašas	9
Santrumpų sąrašas	10
Įvadas.....	11
1. Literatūros apžvalga	12
1.1. Polimerinės plėvelės ir jų savybės	12
1.2. Polimerinių plėvelių gamybos būdai.....	13
1.3. Polimerinių plėvelių sudedamosios dalys ir jų savybės.....	14
1.3.1. Veiklioji medžiaga ir jos savybės.....	14
1.3.2. Polimerai ir jų savybės	15
1.3.3. Plastifikatoriai ir jų savybės	17
1.3.4. Kitos pagalbinės medžiagos	18
1.4. Polimerinių plėvelių kokybės parametrų vertinimas	19
1.5. Dekspantenolio savybės ir panaudojimas	21
1.6. Literatūros apžvalgos apibendrinimas	22
2. Medžiagos ir tyrimų metodai.....	23
2.1. Tyrimo objektas.....	23
2.2. Medžiagos	23
2.3. Įranga.....	23
2.4. Tyrimų metodai	24
2.4.1. Eksperimentinių plėvelių sudėties modeliavimas, taikant eksperimentinį planavimą, ir optimizavimas	24
2.4.2. Eksperimentinių hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių gamyba.....	25
2.4.3. Masės vienodumo testas	25
2.4.4. Storio vienodumo testas.....	26
2.4.5. pH nustatymas.....	26
2.4.6. Tirpimo testas.....	26
2.4.7. Drėgmės kiekio nustatymas	27
2.4.8. Lipnumo testas	27
2.4.9. Plyšimo testas	28
2.4.10. Dekspantenolio kiekio vienodumo testas	28
2.4.11. <i>In vitro</i> dekspantenolio atpalaidavimo testas	28
2.4.12. Ultra-efektyvioji skysčių chromatografija.....	29
2.4.13. Statistinė duomenų analizė	30
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	31
3.1. Pradinis eksperimentinių polimerinių plėvelių sudėčių modeliavimas	31
3.2. Eksperimentinių hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių fizikinių, mechaninių savybių vertinimas.....	32
3.3. Eksperimentinių hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių su dekspantenoliu įvertinimas	39
3.3.1. Dekspantenolio kiekio vienodumo vertinimas	44
3.3.2. <i>In vitro</i> dekspantenolio atpalaidavimo tyrimo rezultatai	45

3.4. Rezultatų apibendrinimas	46
Rekomedacijos	48
Išvados	49
Literatūros šaltiniai	50
Padėka	57

Lentelių sąrašas

1 lentelė. Sumodeliuotų eksperimentinių plėvelių sudėtys.	24
2 lentelė. Plėvelių masės nustatymo rezultatai.	33
3 lentelė. Optimalios sudėties plėvelių teorinės ir praktinės reikšmės.	38
4 lentelė. Eksperimentinių plėvelių su dekspantenoliu sudėtys.	39
5 lentelė. Eksperimentinių plėvelių su dekspantenoliu <i>Highuchi</i> kinetikos modelio parametrai.	45

Paveikslų sąrašas

1 pav. Polimerinės plėvelės sudėtis.	14
2 pav. Hidroksietilceliuliozės struktūra.	16
3 pav. Karboksietilceliuliozės natrio druskos struktūra.	17
4 pav. Polietilenglikolio struktūra.	18
5 pav. Dekspantenolio struktūra.	21
6 pav. Plėvelių gamybos metodas.	25
7 pav. Plėvelės mėginių iškirpimo schema.	26
8 pav. Tirpimo testui naudotos įrangos schema.	27
9 pav. Lipnumo nustatymo tekstūros analizatoriumi schema.	28
10 pav. <i>In vitro</i> veikliosios medžiagos atpalaidavimo schema.	29
11 pav. Ultra-efektyviosios skysčių chromatografijos schema.	30
12 pav. Pradinių tyrimų metu sumodeliuotų sudėčių schema.	32
13 pav. Plėvelių storio priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio.	34
14 pav. Plėvelių tirpimo trukmės priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio.	35
15 pav. Plėvelėse esančio drėgmės kiekio priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio.	36
16 pav. Plėvelių lipnumo priklausomybės nuo HEC ir PEG 400 kiekio grafikas.	37
17 pav. Plėvelių tvirtumo (A) ir elastingumo (B) priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio.	38
18 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės masė.	40
19 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės storis.	40
20 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės tirpimo trukmė.	41
21 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės drėgmės kiekis.	42
22 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės lipnumas.	43
23 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės tvirtumas (A) ir elastingumas (B).	44
24 pav. <i>In vitro</i> dekspantenolio atpalaidavimas iš polimerinių plėvelių procentais (A) ir dekspantenolio srautas (B).	46

Santrumpų sąrašas

HEC – hidroksietilceliuliozė;

KMCNa – karboksimetilceliuliozės natrio druska;

PEG 400 – polietilenglikolis 400;

PVP K90 – polivinilpirolidonas K90;

KMC – karboksimetilceliuliozė;

SN – standartinis nuokrypis;

SSN – santykinis standartinis nuokrypis;

UESC – ultra-efektyvioji skysčių chromatografija;

BPK – bendras polimerų kiekis;

Pl – plastifikatorius.

Įvadas

Viena dažniausiai vartojamų farmacinių formų yra tabletės. Joms būdingas neskausmingas ir paprastas vartojimas, tačiau šios farmacinės formos vartojimas sukelia nepatogumų vaikams ir žmonėms, turintiems rijimo sutrikimų [25, 44]. Tokiu atveju gali būti skiriamos skystos farmacinės formos, tokios kaip suspensijos, sirupai, tirpalai. Šioms formoms vartoti reikalingi specialūs matavimo šaukštai, stiklinės, o atsakomybė tiksliai pamatuoti reikiamą dozę tenka pacientui, todėl gali būti pamatuota per maža arba per didelė dozė, ypač padidėja perdozavimo tikimybė vaikams [41, 71]. Polimerinės plėvelės galėtų būti alternatyva kietosioms ir skystosioms farmacinėms formoms, nes jos apjungia kietų (tikslus dozavimas) ir skystų (lengvas rijimas) formų privalumus ir padeda išvengti jų trūkumų [18]. Plėvelės tvirtinamos ant burnos gleivinės, jas lengva dozuoti, jų vartojimui nereikalingi papildomi įrankiai [4, 15, 34]. Žandinės plėvelės yra patraukios farmaciniu požiūriu, nes jos pritvirtinamos absorbcijos vietoje ir gali veikti vietiskai arba veikliosios medžiagos gali būti atpalaiduojamos tiesiai į sisteminę kraujotaką, išvengiant pirminio metabolizmo ir tokiu būdu pasiekiant geresnį biologinį pasisavinimą [80]. Pasireiškus šalutiniams poveikiams ar pavartojus pakartotinai ir įtariant perdozavimo galimybę, žandinės plėvelės gali būti nesunkiai pašalinamos nuo gleivinės [22].

Polimerinių plėvelių gamybai dažniausiai naudojama tirpalo liejimo technologija [81]. Pagamintų plėvelių savybės priklauso nuo naudojamų pagalbinių ir veikliųjų medžiagų. Polimerinės plėvelės yra gaminamos iš polimero arba polimerų mišinio ir plastifikatoriaus, kurie ištirpinami pasirinktame tirpiklyje [28]. Šio darbo metu buvo gaminamos žandinės plėvelės iš hidroksietilceliuliozės (HEC) ir karboksietilceliuliozės natrio druskos (KMCNa) mišinio. Plėvelėms, pagamintoms iš šių polimerų, būdingas greitas tirpimas, lipnumas ir tvirtumas [70, 80]. Siekiant suteikti plėvelėms elastingumo ir plastiškumo, buvo naudojamas plastifikatorius polietilenglikolis 400 (PEG 400). Tyrimo metu, kaip modelinė veiklioji medžiaga buvo naudojamas dekspantenolis, kuriam būdingos žaizdų gijimą skatinančios savybės [23, 47].

Šiame darbe buvo tirtos hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių mechaninės, fizikinės savybės, modelinės veikliosios medžiagos atpalaidavimas ir kiekio vienodumas.

Darbo tikslas: sumodeliuoti ir optimizuoti hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių sudėtį ir įvertinti fizikines, mechanines savybes bei atlikti biofarmacinį vertinimą.

Darbo uždaviniai:

1. sumodeliuoti hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių sudėtį ir įvertinti fizikines, mechanines jų savybes;
2. optimizuoti hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių sudėtį pagal pasirinktus kriterijus;
3. įvertinti eksperimentinių hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių su dekspantenoliu fizikines, mechanines savybes;
4. įvertinti dekspantenolio atpalaidavimą iš eksperimentinių hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Polimerinės plėvelės ir jų savybės

Pastaruoju metu polimerinės plėvelės plačiai naudojamos maisto pramonėje, kosmetologijoje, statybose, farmacijoje. Kosmetologijoje polimerinės plėvelės naudojamos kaip odos kaukių pagrindas, maisto pramonėje įvairios polimerinės plėvelės naudojamos apsaugoti maistą nuo sugedimo, išdžiūvimo ar užkrėtimo dalelėmis, bakterijomis. Reikia paminėti, kad polimerinės plėvelės sparčiai populiarėja ir farmacijos srityje. Jos naudojamos veikliosios medžiagos perdavimui į žmogaus organizmą per burnos gleivinę, odą, akis [31].

Polimerinės plėvelės yra kietųjų, skystųjų farmacinių formų alternatyva veikliosios medžiagos atpalaidavimui į žmogaus organizmą. Jos veikia kaip dangas, kuri moduliuoja paviršiaus savybes (adheziją), ir kaip rezervuaras veikliajai medžiagai. Susidomėjimas polimerinėmis plėvelėmis kaip farmacinė forma, pastaruoju metu, išaugo dėl jų praktinio pritaikymo galimybių [84].

Burnos gleivinės polimerinę plėvelę galima apibrėžti kaip veikliosios medžiagos dozavimo formą, kurios gamybai naudojami vandenyje tirpūs polimerai, leidžiantys plėvelei greitai sudrėkti, prilipti ir lengvai ištirpti burnos ertmėje [41]. Šių plėvelių vartojimas yra naudingas pediatrijoje, geriatrijoje, psichiatrijoje bei žmonių grupėse, turinčiose rijimo sutrikimų [4, 16, 34]. Burnos plėvelės tvirtinasi ant burnos gleivinės (dažniausiai po liežuvio arba žando srityje) ir perduoda veikliąją medžiagą tiesiai į sisteminę kraujotaką, todėl išvengiama rijimo būtinybės ir nekyla rizika užspringti [34, 41, 52]. Burnos epitelis yra išklotas gausiu kraujagyslių tinklu, todėl vyksta greita veikliosios medžiagos absorbcija. Žandinės plėvelės yra perspektyvi alternatyva įprastam sisteminiam veikliųjų medžiagų vartojimo būdui, nes išvengiama pirminio metabolizmo [15, 36]. Vienas pagrindinių šios farmacinės formos privalumų yra padidėjęs veikliosios medžiagos biologinis pasisavinimas, dėl ko galima naudoti mažesnes veikliosios medžiagos dozes, norint gauti tą patį poveikį. Burnos gleivinei būdingas 4–4000 kartų geresnis pralaidumas nei odai [66]. Dar vienas privalumas, kad naudojant žandines plėveles, gaunamas greitas poveikis dėl greitos veikliosios medžiagos absorbcijos į sisteminę kraujotaką, o tai labai naudinga tokiose situacijose, kaip vyksta astmos ar alergijos priepuolis. Naudojant mukoadheazines plėveles sumažėja užspringimo tikimybė, nereikia ryti, jas lengva naudoti savarankiškai [4, 41]. Vaistinių preparatų vartojimas per burną, palyginti su kitais vartojimo būdais, tokiais kaip rektalinis, vaginalinis, intraveninis, per nosies gleivinę, yra patrauklesnis vartotojams [25]. Polimerinės plėvelės turi ir trūkumų. Jų sudėtyje gali būti naudojamos tik mažos veikliosios medžiagos dozės, medžiagos turi būti stabilaus pH, nedirginančios gleivinės. Polimerinių plėvelių laikymui ir saugojimui yra reikalinga speciali pakuotė, kuri apsaugo nuo vandens ir mechaninių pažeidimų [53].

Polimerinės plėvelės nėra nauja farmacinė forma, ji pirmą kartą buvo pristatyta 1970 m. pabaigoje. Ši farmacinė forma sukurta, norint įveikti rijimo sunkumus, kuriuos sukelia tabletės ir kapsulės [31]. Plėvelės gali būti įvairių rūšių, geriausiai žinomos yra:

- burnos plėvelė;
- burnoje tirpi plėvelė;
- burnos juostelė;
- burnoje disperguojama plėvelė;
- žandinė plėvelė;

- poliežuvinė plėvelė;
- oftalmologinė plėvelė;
- transderminė plėvelė [31].

Dalis plėvelių (burnos, burnoje tirpios, burnoje disperguojamos plėvelės) yra sukurtos tam, kad greitai ištirptų burnos ertmėje dėl veikliosios medžiagos absorbcijos virškinamajame trakte, o kita dalis (žandinės plėvelės, poliežuvinės, transderminės ir oftalmologinės plėvelės) yra paruošta tiekti veikliąją medžiagą į konkrečią vietą arba į kraujotaką, siekiant išvengti pirminio metabolizmo [31]. Burnos ertmę sudaro lūpos, skruostai, kietasis ir minkštasis gomurys, dantenos ir burnos dugnas [67]. Plėvelės gali būti modeliuojamos taip, kad tiktų pritvirtinti prie bet kurios iš išvardintų burnos vietų. Dažniausiai pasirenkami veikliosios medžiagos įvedimo į organizmą būdai per burnos gleivinę yra žandinis arba poliežuvinis, nes tokiu būdu pasiekiamas geriausias veikliosios medžiagos pasisavinimas [31]. Žandinės polimerinės plėvelės gali būti ir vietinio, ir sisteminio poveikio [41].

Idealios polimerinės plėvelės turi pasižymėti tokiais savybėmis kaip tinkamas veikliosios medžiagos atpalaidavimo greitis, pakankamas prisitvirtinimo prie gleivinės laikas, geras stabilumas, lankstumas, elastingumas. Plėvelės turėtų būti pagamintos iš netoksiškų, biologiškai suderintų ir skaidžių medžiagų [31, 66].

1.2. Polimerinių plėvelių gamybos būdai

Pagrindiniai polimerinių plėvelių gamybos būdai yra tirpalo liejimo ir ekstruzijos metodai. Šie metodai yra patrauklūs dėl to, kad yra gerai ištirti ir nesudėtingi naudoti. Pastaruoju metu plačiai aptarinėjama inovatyvi 3D spausdinimo technologija, kuri užtikrina pasirinktas plėvelių savybes.

Tirpalo liejimo technologija. Pagal literatūroje randamus duomenis, plėvelės liejimo technologija yra dažniausiai naudojamas polimerinių plėvelių gamybos būdas [81]. Plėvelės liejimo technologija susideda iš trijų pagrindinių etapų: polimerų ištirpinimo tinkamame tirpiklyje, gauto tirpalo liejimo į formą ir džiovavimo [43, 71]. Pagrindiniai šio metodo privalumai yra gamybos paprastumas, nereikalaujantis sudėtingos įrangos, maža kaina. Dėl liejimo procese naudojamo tirpiklio (šlapiasis procesas), dalelių sąveika yra kur kas efektyvesnė, plėvelės yra homogeniškesnės. Formuojant plėveles naudojama žema temperatūra, todėl išvengiama medžiagos struktūrinių pokyčių. Šiuo metodu pagamintoms plėvelėms būdingas skaidrumas ir paviršiaus lygumas. Pagrindiniai liejimo technologijos trūkumai yra ribotas galutinės plėvelės formos pasirinkimas, baltymų denatūravimas dėl tirpiklių naudojimo, tirpiklių toksiškumas, ilgas džiūvimo laikas [73].

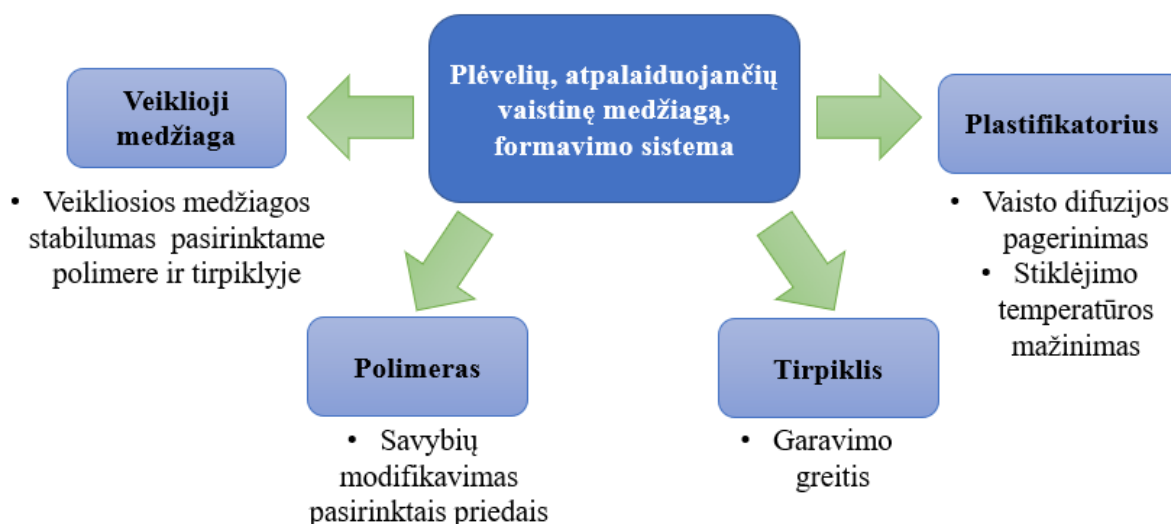
Ekstruzijos technologija. Tai dar vienas populiarus polimerinių plėvelių gamybos būdas, paprastai naudojamas komercinėje gamyboje. Plėvelių gamybos, naudojant šią technologiją, metu yra pakeičiama medžiagų struktūra ir pagerinamos ekstruzinės medžiagos fizikinės ir cheminės savybės. Ekstruzijos metu naudojamas minimalus tirpiklių kiekis, todėl šis metodas dar vadinamas sausuoju procesu [73]. Ši technologija apima polimerinės plėvelės gamybą kaitinant. Ekstruzijos technologija susideda iš trijų etapų: polimerų mišinio įdėjimo į specialų aparatą, jų išlydymo ir išspaudimo. Iš gauto išspaudo, supjaustomos norimos formos ir dydžio plėvelės. Pagrindinis šio metodo trūkumas yra tas, kad dėl naudojamų aukštų temperatūrų negali būti naudojamos medžiagos, neatsparios aukštai temperatūrai. Pagrindiniai pranašumai yra geresnis prastai

tirpstančių veikliųjų medžiagų tirpumas, nenaudojami organiniai tirpikliai, todėl metodas yra draugiškas aplinkai [31].

3D spausdinimo technologija. Pastaruoju metu atsiranda naujų, inovatyvių plėvelių gaminimo metodų. 3D spausdinimas yra patraukli polimerinių plėvelių gaminimo technologija dėl jos ekonomiškumo ir pritaikomumo. Šios technologijos naudojimas farmacinių formų gamybai, gali išspręsti retoms ligoms gydyti skiriamų vaistų prieinamumo problemas. Polimerinių plėvelių gamybai naudojami rašaliniai spausdintuvai, į kuriuos dedamas veikliųjų medžiagų pripildytas rašalas. Naudojant 3D spausdinimo technologiją pagaminamos plėvelės, kurioms būdingas turinio vienodumas ir stabilumas. Pagrindinis šio metodo trūkumas yra didelė kaina [31].

1.3. Polimerinių plėvelių sudedamosios dalys ir jų savybės

Paprastai plėvelės formavimo sistema susideda iš veikliosios medžiagos, pagalbinių medžiagų (polimeras, plastifikatorius) ir lakiųjų tirpiklių (žr. 1 pav.) [74, 77].



1 pav. Polimerinės plėvelės sudėtis (adaptuota pagal [76]).

Polimerinių plėvelių savybes lemia veikliosios medžiagos fizikinės ir cheminės savybės, pasirinkto polimero ir plastifikatoriaus santykis bei koncentracijos, plastifikatoriaus gebėjimas veikti stiklėjimo temperatūrą ir veikliosios medžiagos difuziją bei tirpiklio garavimo greitis [76].

1.3.1. Veiklioji medžiaga ir jos savybės

Norint veikliąją medžiagą naudoti polimerinių plėvelių farmacinėje formoje, ji turi atitikti tam tikrus reikalavimus. Šiose sistemose naudojamos veikliosios medžiagos paprastai būna stiprios ir gebančios prasiskverbti per epitelį bei atsparios fermentams, esantiems burnoje ar epidermyje. Pasiskirstymo koeficientas ir molekulinė masė yra labai svarbūs veiksniai veikliosios medžiagos biologiniam pasisavinimui [33]. Medžiagos, galinčios pakeisti fiziologines burnos gleivinės sąlygas, nėra tinkamos naudoti žandinių polimerinių plėvelių sudėtyje. Žandinių plėvelių sudėtyje gali būti naudojamos veikliosios medžiagos, kurių paros dozė yra 25 mg ir mažesnė [25]. Tinkamos veikliosios medžiagos pasirinkimas turėtų būti pagrįstas farmakokinetinėmis jos savybėmis [79].

1.3.2. Polimerai ir jų savybės

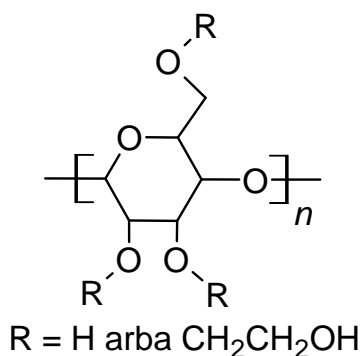
Polimerai yra naudojami plačiai, nes jiems būdingos unikalios savybės, kurių neturi jokia kita medžiaga. Tai makromolekulės, susidedančios iš daugybės besikartojančių struktūrinių vienetų, vadinamų monomerais, sujungtų kovalentiniais ryšiais [77]. Polimerai naudojami farmacinėse formose kaip skonį maskuojančios priemonės, stabilizatoriai, apsaugantys agentai ar medžiagos, leidžiančios kontroliuoti veikliosios medžiagos išsiskyrimo greitį. Dauguma jų geba formuoti plėveles, kurioms būdingas kontroliuojamas veikliosios medžiagos atpalaidavimas, sukibimas su paviršiumi, nuo pH priklausantis tirpimas, tirpimas organiniuose tirpikliuose bei barjerinės savybės [71].

Biodegradacija yra svarbi polimerinių medžiagų, naudojamų farmacijoje, maisto pramonėje ir kosmetologijoje, savybė. Biodegradacija yra cheminis medžiagų skaidymas fiziologinėje aplinkoje, kurioje medžiaga yra suskaidoma fermentais arba hidrolizuojama. Norint polimerus naudoti farmacinių formų sudėtyje, būtina įsitikinti, kad jie natūraliai ir visiškai pasišalina iš organizmo, yra netoksiški ir nesukelia imuninių reakcijų. Chemijos, gamybos ir kontrolės požiūriu, polimerai turi būti lengvai išgaunami arba sintetiniai, stabilūs ir lengvai sterilizuojami. Bioskaidūs polimerai klasifikuojami į sintetinius ir natūralius. Natūralūs polimerai (pvz. kolagenas, želatina, krakmolos) yra gaunami iš augalų ar gyvūnų. Dauguma jų yra tirpūs vandenyje, gali sukelti stiprias imuninės sistemos reakcijas. Sintetiniai polimerai (polianhidridai, poliesteriai, hidroksietilceliuliozė, karboksietilceliuliozės natrio druska, polietileno oksidas) yra gaunami sintezės būdu. Jų skaidymo greičiai yra žinomi ir atkuriami, išsiskyrimo profiliai – kontroliuojami, dėl to sintetiniai polimerai neturi kai kurių natūralių polimerų trūkumų [77].

Formuojant plėveles, polimerų pasirinkimas yra labai svarbus, nes nuo polimerų tiesiogiai priklauso plėvelės prisitvirtinimo prie gleivinės galimybės, mechaninės savybės, veikliosios medžiagos atpalaidavimo galimybės. Polimerai sudaro mukoadhezinių plėvelių pagrindą. Siekiant pagaminti plėveles, turinčias tam tikras savybes, gali būti naudojamas vienas arba keli plėveles formuojantys polimerai. Pasirinkti polimerai, turi sudaryti skaidrią, ploną ir lanksčią plėvelę [33, 58]. Mukoadheziniai polimerai gali būti skirstomi į dvi pagrindines grupes: hidrofilinius ir hidrogelinius polimerus. Hidrofiliniams polimerams priskiriami polivinilo alkoholis (PVA), karboksietilceliuliozės natrio druska (KMCNa), hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC), hidroksietilceliuliozė (HEC), hidroksipropilceliuliozė (HPC). Hidrogeliniams polimerams priskiriami karbopolis, poliakrilatai, chitozanas, eudragito analogai [41]. Mažos molekulinės masės polimerai paprastai yra tinkamesni plėveles formuojančioms sistemoms [59].

Celiuliozės dariniai. Celiuliozė yra vienas gausiausių natūralių organinių išteklių pasaulyje. Tai didelės molekulinės masės polisacharidas, susidedantis iš β -1,4-D-gliukopiranozės vienetų. Natūrali celiuliozė yra netirpi daugelyje įprastų tirpiklių. Norėdami panaudoti celiuliozę įvairioms reikmėms, mokslininkai rado būdų, kaip iš celiuliozės susintetinti daugybę celiuliozės darinių, tirpių įprastuose tirpikliuose. Šie chemiškai modifikuoti dariniai yra plačiai naudojami įvairiose srityse, nes jiems būdingos naudingos savybės, tokios kaip klampumo didinimas, gebėjimas formuoti polimerines plėveles [2]. Celiuliozės dariniai yra alternatyva celiuliozei dėl jų gebėjimo tirpti vandenyje ir įprastuose organiniuose tirpikliuose. Jiems būdinga nedidele kaina, biologinis suderinamumas ir skaidumas, todėl jie patrauklūs naudoti biomedicinos ir bioanalizės srityse [51].

Hidroksietilceliuliozė. Hidroksietilceliuliozė (HEC) (žr. 2 pav.) yra nejoninis, vandenyje tirpus polimeras, naudojamas kosmetikoje, valymo tirpaluose ir kituose buityje randamuose produktuose [30]. Šis polimeras yra celiuliozės hidroksietilo eteris, gaunamas apdorojant vandenyje netirpią celiuliozę natrio hidroksidu ir vykdant reakciją su etileno oksidu. Reakcijos su etileno oksidu metu, molekulės sudėtyje pridedama hidroksietilo grupė ir taip gautas junginys tampa tirpus vandenyje [1]. HEC polimeras yra plačiai naudojamas kaip vandens rišiklis, stabilizatorius ir tirštiklis daugelyje pramonės šakų.



2 pav. Hidroksietilceliuliozės struktūra.

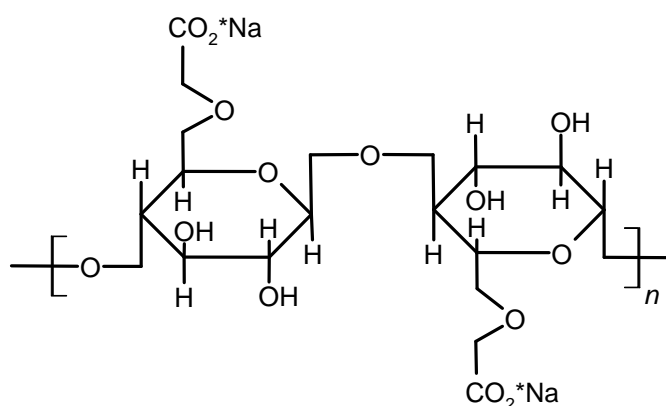
Hidroksietilceliuliozė yra balti arba gelsvi, bekvapiai, beskoniai, netoksiški birūs milteliai, lengvai tirpstantys šaltame ir karštame vandenyje, tačiau netirpstantys organiniuose tirpikliuose. Su vandeniu jie sudaro skaidrų tirpalą, kurio klampa priklauso nuo polimero koncentracijos, tipo ir temperatūros [21, 49]. HEC tirpalo klampa mažėja kartu su temperatūra, kaip įprasto polimero, nes struktūroje esančios grandinės nesudaro spiralės struktūros [1]. HEC stabilus, kai pH yra 2–12 [50].

HEC būdingas cheminis stabilumas, biologinis suderinamumas, tirpumas vandenyje, gebėjimas formuoti plėveles, paviršiaus aktyvumas, druskų toleravimas ir vandens sulaikymas. Jis plačiai naudojamas maisto, kosmetikos gaminių, statybinių medžiagų, dažų, naftos, keramikos, farmacijos, tekstilės, žemės ūkio, popieriaus gamybos ir kitose pramonės šakose [2, 42].

HEC pagrindu pagamintoms plėvelėms būdingas greitas brinkimas ir tirpimas. Dėl polimero struktūroje esančių hidroksilo grupių, galima vykdyti chemines struktūros modifikacijas ir taip koreguoti farmacinės formos savybes. HEC geba tirpti įvairiuose tirpikliuose, todėl renkantis žaliuosius tirpiklius galima gaminti žmogui ir gamtai draugiškus produktus [3]. Šis polimeras yra tinkamas naudoti polimerinių plėvelių sudėtyse, nes jam būdingos apsauginės, drėgmę sulaikančios, plėvelėms lipnumą suteikiančios savybės, nejautrumas druskoms [72].

Karboksietilceliuliozės natrio druska. Karboksietilceliuliozės natrio druska (KMCNa) yra modifikuota celiuliozė (žr. 3 pav.). Tai pusiau sintetinis, linijinis, anijoninis celiuliozės darinys [50]. Karboksietilceliuliozės (KMC) rūgštinei formai būdingas prastas tirpumas vandenyje, todėl ji paprastai yra pakeičiama KMCNa [29]. KMCNa gamybą iš celiuliozės sudaro du etapai: merserizacija ir eterinimas. Pirmojo etapo metu celiuliozė apdorojama natrio šarmu ir tokiu būdu gaunama aktyvuota šarminė celiuliozė. Toliau vykdomas eterinimas. Šio etapo metu, pirmosios reakcijos produktas dalyvauja reakcijoje su natrio monochloracetatu [51, 54]. KMC, turinti natrio karboksietilo grupę, yra viena plačiausiai pramoniniu būdu naudojamų celiuliozės eterių visame pasaulyje. Per metus pasaulyje pagaminama daugiau nei 300000 tonų KMCNa [55]. KMCNa

būdinga vandens surišimo geba, biologinis suderinamumas, nekenksmingumas, biologinis skaidumas ir nedidelė kaina [60, 66].



3 pav. Karboksimetilceliuliozės natrio druskos struktūra.

KMCNa yra baltos arba gelsvos spalvos, higroskopiški, netoksiški, bekvapiai ir beskoniai milteliai arba granulės. Jie lengvai tirpsta karštame ir šaltame vandenyje, bet netirpsta organiniuose tirpikliuose, tokiuose kaip chloroformas, metanolis, etanolis, acetonas ir benzenas [85]. KMCNa dažnai naudojama pagalbinė medžiaga geriamosiose, vietinėse ir parenterinėse farmacinėse formose. Ji plačiai naudojama kaip klampumo modifikatorius, emulsiklis, stabilizatorius, vandenį surišanti medžiaga, rišiklis, kuriant farmacinės dozavimo formas [63]. KMCNa molekulinė masė turi įtakos klampumui ir mechaninėms savybėms. Tiriant hidrolizuotų gelių savybes, buvo nustatyta, kad mažesnės molinės masės KMCNa būdinga maža klampa, todėl gelis būna minkštesnis ir higroskopiškesnis. Didelės molekulinės masės KMCNa veikia priešingai. Ji yra klampesnė, geliai susiformuoja standesni ir trapesni [85].

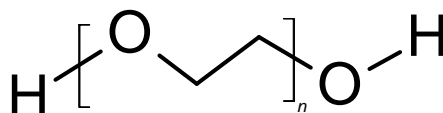
KMCNa naudojama polimerinių plėvelių, skirtų atpalaiduoti veikliąsias medžiagas, gamyboje, nes jai būdingas hidrofiliškumas, stabili vidinio tinklo struktūra [82]. Dėl savo išskirtinių brūkimo ir vandens sugėrimo savybių, šis polimeras daro teigiamą įtaką plėvelių tirpimo ir skaidymosi charakteristikoms, veikliosios medžiagos biologiniam prieinamumui, veikia kaip apsauginis koloidas, mažinantis vandens praradimą. Kompozicijų, kurių sudėtyje yra KMCNa, plėvelėms būdingas didelis potencialas veikliųjų medžiagų perdavimui per drėgnus paviršius [30]. Karboksimetilceliuliozės natrio druska yra tipiškas anijoninis polimeras, plačiai naudojamas kaip lipumą suteikiantis polimeras farmacijos srityje, nes yra netoksiškas ir pagerina sukibimą su gleivine. Šias savybes lemia KMCNa molekulės vandenilinio ryšio sąveika su mucinu [11, 31]. Paprastai KMCNa polimeras derinamas su kitais polimerais, kad padidintų žandinių plėvelių biologinį sukibimą. Pavyzdžiui, HEC pagrindu pagamintoms plėvelėms būdingas greitas brūkimas ir tirpimas, tačiau prastos mukoadhezinės savybės, kurias galima pagerinti pridėnant KMCNa [7].

1.3.3. Plastifikatoriai ir jų savybės

Svarbi polimerinių plėvelių sudedamoji dalis yra plastifikatoriai. Jie prisideda prie veikliosios medžiagos prasiskverbimo per odą ar gleivinę, nes sumažina plėvelių stiklėjimo temperatūrą ir padidina veikliųjų medžiagų difuziją, veikia kaip prasiskverbimo stiprikliai [6, 80]. Šios medžiagos gali padidinti laisvų polimerų kiekį ir grandinės mobilumą, taip skatindamos veikliųjų medžiagų išsiskyrimą [76]. Nuo plastifikatoriaus priklauso tokios mechaninės savybės kaip atsparumas tempimui, lankstumas, minkštumas. Dažniausiai naudojami plastifikatoriai yra polilitenglikolis,

glicerolis, propilenglikolis, dietilftalatas, trietilcitratas, tributilo citratas [28, 77]. Šios medžiagos gali prasiskverbti tarp plėvelę formuojančio polimero grandinių ir sąveikauti su funkcinė grupe, todėl susilpnėja tarpmolekulinės jėgos tarp polimero grandinių, o tai lemia plėvelės lankstumo padidėjimą [59]. Plastifikatoriaus pasirinkimas priklauso nuo plastifikatoriaus ir naudojamų polimerų gebėjimo sąveikauti [79].

Polietilenglikolis. Polietilenglikolis (PEG) yra polimeras, sudarytas iš etilenglikolio monomerų (žr. 4 pav.). Tai hidrofilinis polimeras, randamas kasdieniniuose produktuose, tokiuose kaip maistas, kosmetika, vaistai. Ši medžiaga plačiai naudojama pramonėje ir medicinoje. PEG yra skaidrus, bespalvis, biologiškai skaidrus ir netoksiškas skystis [14, 38]. Šis polimeras yra klasifikuojamas pagal molekulinę masę [69]. PEG 100–700 kambario temperatūroje yra skysčiai, PEG 1000–2000 yra minkštos kietos medžiagos, o PEG > 2000 yra kietos kristalinės medžiagos, kurių lydymosi temperatūra yra 63 °C. Mažos molekulinės masės PEG yra skysti kambario temperatūroje ir gali būti tiesiogiai naudojami kaip plastifikatoriai, o didelės molekulinės masės PEG gali būti naudojami kaip plastifikatoriai juos ištirpinus tirpiklyje arba išlydžius [11]. Labouffie ir kitų [39] atliktas tyrimas parodė, kad didesnė PEG molekulinė masė užtikrina geresnį plėvelės plastifikavimo efektą, tačiau padidina plėvelės vandens garų pralaidumą.



4 pav. Polietilenglikolio struktūra.

PEG pasirenkamas naudoti įvairių farmacinių formų sudėtyje dėl gero tirpumo ir netoksiškumo [37]. Jis nesunkiai tirpsta poliniuose ir nepoliniuose tirpikliuose. Šis polimeras yra mažiau pavojingas nei kiti organiniai polimerai. PEG išlieka stabilus tiek rūgštinėje, tiek šarminėje terpėje [78]. Jam būdingas struktūros lankstumas, biologinis suderinamumas, higroskopiškumas, todėl yra sėkmingai pritaikomas polimerinių plėvelių gamyboje. Dėl didelio PEG poliškumo ir hidrofiliškumo pagerėja plėvelių tirpimo savybės, kas yra svarbu veikliosios medžiagos prasiskverbimui į audinius [11]. Polimerinių plėvelių gamyboje PEG naudojamas, siekiant pagerinti lankstumą, elastingumą ir atsparumą mechaniniams veiksniams [83]. PEG yra netoksiškas, nesukeliantis imuninio atsako, todėl buvo patvirtintas JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) kaip tinkamas naudoti įvairiems biomedicinos tikslams [54].

1.3.4. Kitos pagalbinės medžiagos

Nors polimerai ir plastifikatoriai yra pagrindinės medžiagos, naudojamos plėvelės formavimo sistemoje, tačiau labai svarbus ir tirpiklio pasirinkimas. Tirpiklio garavimo greitis turi įtakos veikliosios medžiagos prasiskverbimui į audinius [76]. Renkantis tirpiklį svarbu įsitikinti, kad jis nedirgintų gleivinės, būtų netoksiškas, tirpintų pasirinktus polimerus, greitai garuotų. Polimerinių plėvelių gamybai dažniausiai pasirenkami lakūs tirpikliai: vanduo, etanolis, butanolis, etilacetatas [59].

Į polimerinių plėvelių sudėtį gali būti įtrauktos ir kitos medžiagos, tokios kaip paviršių aktyvinančios medžiagos, skonio priedai, seilių išsiskyrimą skatinančios medžiagos, dažikliai. Paviršių aktyvinančios medžiagos užima svarbų vaidmenį kaip disperguojančios, drėkinančios, padedančios ištirti ir išlaisvinti veikliąsias medžiagas priemonės. Dažniausiai naudojamos paviršių

aktyvinančios medžiagos yra benzalkonio chloridas, natrio laurilsulfatas. Skonio priedai reikalingi užmaskuoti nemalonų skonį. Seilių išsiskyrimą skatinančios medžiagos yra rūgštinio pobūdžio. Jos skatina seilių gamybą žandikaulio zonoje ir žandinės plėvelės skaidymąsi. Dažniausiai naudojamos tokios medžiagos, kaip citrinos rūgštis, obuolių rūgštis, vyno rūgštis, askorbo rūgštis ir pieno rūgštis [28].

1.4. Polimerinių plėvelių kokybės parametrų vertinimas

Kaip ir kitoms farmacinėms formoms, polimerinėms plėvelėms yra naudojami įvairūs tyrimai, siekiant įvertinti jų savybes. Šie tyrimai skirti ištirti farmacinės formos kokybę ir tinkamumą naudoti pasirinktu būdu. Dažniausiai polimerinių plėvelių savybėms nustatyti naudojami masės vienodumo, turinio vienodumo, tirpimo, storio, lankstumo, stabilumo, paviršiaus pH, atpalaidavimo, sukibimo su paviršiumi, drėgmės kiekio nustatymo tyrimai [22, 64, 78]. Tyrimus mokslininkai gali pasirinkti savo nuožiūra, tačiau yra ir tyrimų, kuriuos būtina atlikti pasirinktai farmacinei formai. Šiuos tyrimus nurodo Europos farmakopėja.

Europos farmakopėjoje nurodyta, kad burnos gleivinės preparatams yra privalomi masės vienodumo ir turinio vienodumo testai [87]. Jie yra svarbūs tam, kad užtikrinti polimerinių plėvelių masės ir turinio pastovumą, nuo kurio priklauso plėvelės savybės ir veikliosios medžiagos atpalaidavimo parametrai. Masės vienodumas tiesiogiai koreliuoja su veikliosios ir pagalbinių medžiagų kiekiu, todėl yra svarbu, kad visos plėvelės būtų vienodos masės. Šis testas atliekamas pasveriant pasirinktą skaičių polimerinių plėvelių, išvedant jų masių vidurkį ir apskaičiuojant nuokrypį nuo vidutinės vertės [45, 55, 62]. Didelė svorio verčių variacija rodo naudojamo metodo neefektyvumą ir turinio vienodumo nebuvimą [47]. Masės vienodumo tyrimui gali būti taikomos išimtytys, kurios yra aprašytos Europos farmakopėjoje. Šio testo galima neatlikti tuo atveju, jei yra atliktas ir pagrįstas turinio vienodumo testas visoms veikliosioms medžiagoms [87]. Turinio vienodumo testas yra svarbus, nes būtina užtikrinti veikliosios ir pagalbinių medžiagų kiekio vienodumą. Turinio vienodumui nustatyti plėvelė ištirpinama tinkamame tirpiklyje, gautas tirpalas filtruojamas ir pasirinktais kiekybiniais metodais nustatomas medžiagų kiekis [41, 45, 65]. Veikliosios medžiagos kiekio vienodumo ribos yra 85–115 % [45].

Europos farmakopėjoje nurodyta burnos gleivinės preparatams atlikti tirpimo testą. Tirpimo trukmė yra svarbi, norint užtikrinti, jog veiklioji medžiaga ištirps ant burnos gleivinės ir bus absorbuota į kraujotaką [87]. Tirpimo testą galima atlikti keletu metodų. Dažnai šiam tyrimui naudojamos Franz tipo difuzinės celės, tačiau neretai pasitaiko improvizuotų metodų ir aparatūrų, leidžiančių nustatyti šią savybę [66]. Pagal ištirpimo laiką yra išskiriami trys burnoje tirpių plėvelių tipai: greito atpalaidavimo plėvelės (iki 60 s), mukoadhezinės plėvelės (60 s – 60 min), prailginto atpalaidavimo mukoadhezinės plėvelės (iki 8–10 val.) [44, 65]. Atliekant tirpimo testą, dažnai nustatomas ir plėvelių suirimo (skilimo) laikas. Tai laikas, per kurį plėvelė, sąlytyje su seilėmis ar kitu tirpikliu, pradeda irti. Paprastai plėvelės irimo pradžios laikas yra 5–30 sekundžių. Šiam tyrimui vykdyti nėra oficialiai patvirtinto metodo [66].

Polimerinių plėvelių storio pokyčiai gali veikti mechanines jų savybes ir veikliosios medžiagos atpalaidavimo galimybes, todėl yra svarbu atlikti storio vienodumo tyrimą. Plėvelės storis yra susijęs ir su veikliosios medžiagos kiekiu joje, todėl esant nevienodam plėvelių storiui gali skirtis veikliosios medžiagos kiekis plėvelėse. Storis susijęs su prisitvirtinimo prie burnos gleivinės galimybėmis bei patogumu, vartojant šią farmacinę formą [4, 37, 73]. Plėvelių storis gali būti

matuojamas mikrometru. Tinkamas žandinių plėvelių storis yra nuo 50 iki 1000 μm [19, 73]. Siekiant nustatyti plėvelių storio vienodumą, išmatuojamas pasirinkto kiekio plėvelių storis, apskaičiuojamas vidurkis ir standartinis nuokrypis [66].

Veikliosios medžiagos atpalaidavimo testas yra atliekamas tam, kad įsitikinti, jog veiklioji medžiaga bus tinkamai atpalaiduota ir absorbuota į kraujotaką. Atpalaidavimo testas svarbus ir tam, kad nustatyti ar veiklioji medžiaga atpalaiduojama pastoviu greičiu, laipsniškai bei nustatyti jos atpalaidavimo trukmę. Daugeliu atveju veikliosios medžiagos atpalaidavimas iš polimerinės plėvelės priklauso nuo naudojamų pagalbinių medžiagų fizikinių ir cheminių savybių bei morfologijos. Atpalaidavimo greitis gali sumažėti arba padidėti priklausomai nuo polimerinių plėvelių pH. Sąlytyje su biologiniais skysčiais polimerinė plėvelė pradeda brinkti ir atpalaiduoja veikliąją medžiagą. Veikliosios medžiagos atpalaidavimui tiesioginę įtaką turi polimero struktūra. Linijiniai amorfiniai polimerai tirpsta kur kas greičiau nei kristaliniai polimerai. Pagal literatūroje aprašomus tyrimus, didelę įtaką veikliosios medžiagos atpalaidavimui turi plėvelės ištirpimo laikas, kuris priklauso nuo naudojamo plastifikatoriaus tipo. Dauguma mokslininkų veikliosios medžiagos atpalaidavimui nustatyti naudoja Franz tipo difuzines celes [31].

Žandinių plėvelių pH nustatymas yra svarbus, norint užtikrinti, kad plėvelė nedirgintų gleivinės ir tinkamai atpalaiduotų veikliąją medžiagą. Plėvelės pH vertei įtaką gali daryti cheminė veikliosios ir pagalbinių medžiagų sudėtis [47]. Burnos gleivinės pH gali būti prilyginamas seilių pH, nes žandinės plėvelės yra tvirtinamos ant burnos gleivinės, kurią skalauja seilės. Seilės yra silpna buferinė sistema, kurios pH yra 6,2–7,6, o pH diapazonas priklauso nuo sudėties [5, 67]. Seilių pH gali skirtis priklausomai nuo vartojamų vaistų, maisto, gėrimų [16]. Svarbu įvertinti polimerinių plėvelių pH, nes esant nukrypimams nuo natūralaus, burnoje esančio pH, burnos gleivinė gali būti sudirginta.

Sukibimo su paviršiumi tyrimas yra vienas svarbiausių žandinių plėvelių tyrimų, nes jų funkcija yra prisitvirtinti prie gleivinės paviršiaus ir atpalaiduoti veikliąją medžiagą į organizmą. Šis tyrimas parodo, kaip stipriai plėvelė gali prisitvirtinti prie gleivinės ir kiek ilgai ji gali išlikti prisitvirtinusi. Dedamos didelės pastangos, siekiant pagerinti polimerinių plėvelių sukibimą su gleivine, nes biologinis sukibimas yra vienas pagrindinių veikliosios medžiagos perdavimo per žandą parametru [67]. Žandinės plėvelės turi pasižymėti pakankamu sukibimo su gleivine (lipnumo) laipsniu, atsparumu seilių tekėjimui ir žandikaulio judesiams. Mukoadhezinis stiprumas gali būti matuojamas kaip sukibimo jėga arba jėga, reikalinga atskirti plėvelę nuo burnos gleivinės. Nėra visuotinai pripažinto tyrimo metodo sukibimui su gleivine nustatyti [47].

Drėgmės kiekis gali daryti įtaką galutinio produkto stabilumui ir vartojimo patogumui. Naudojamų polimerų, tirpiklių, veikliųjų medžiagų savybės, plėvelių modeliavimo metodai gali turėti įtakos vandens kiekiui plėvelėse. Drėgmės kiekis plėvelėje turi įtakos mechaniniam stiprumui, lipnumui ir plėvelės trapumui [31]. Per mažas drėgmės kiekis gali veikti polimerų grandinės, dėl ko plėvelės gali tapti trapios. Plėvelės su dideliu drėgmės kiekiu gali būti per daug lipnios, todėl gali prilipti prie paciento pirštų ar pakuotės ir taip apsunkinti vartojimą. Drėgmės kiekis, taip pat, turi įtakos plėvelių skilimui ir tirpimui. Be to, laisvas vanduo plėvelėje gali paveikti įdėtos veikliosios ir pagalbinių medžiagų stabilumą [7]. Pagal literatūroje randamus duomenis, drėgmės kiekis iki 10 % neturėtų daryti neigiamos įtakos polimerinių plėvelių savybėms ir stabilumui [17]. Drėgmės kiekis idealioje polimerinėje plėvelėje turėtų būti mažiau nei 5 % [47].

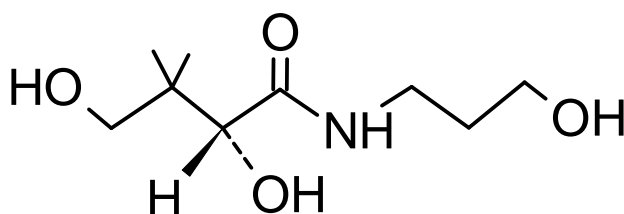
Plyšimo jėga svarbi dozavimo formos vientisumui. Ji apibūdina plėvelių tvirtumą. Plyšimo testo metu, plėvelės mėginys yra tempiamas tol, kol suplyš. Tokiu būdu išmatuojama jėga reikalinga plėvelei plyšti. Literatūroje randama duomenų apie plėvelių plyšimo jėgos priklausomybę nuo plastifikatoriaus kiekio, tai rodo, kad plastifikatoriaus ir jo kiekio pasirinkimas yra svarbus siekiant gauti tvirtas plėveles [47]. Matuojant plyšimo jėgą, dažnai kartu išmatuojamas ir jos atsparumas tempimui. Tokiu būdu nustatomas atstumas kiek plėvelė gali išsitempti iki plyšimo momento, kuris parodo plėvelės elastingumą. Plėvelių mechaninis stiprumas yra svarbus ne tik jų gamybos ir tyrimų metu, bet ir dozavimo formos vartojimo patogumui. Plėvelių tvirtumui ir elastingumui gali daryti įtaką plėvelę formuojantys polimerai, plastifikatoriaus kiekis, tirpiklių tipas ir kiekis, plėvelės storis, gamybos metodas, laikymo sąlygos [57]. Plėvelių mechaninėms savybėms nustatyti dažniausiai naudojamas tekstūros analizatorius. Tekstūros analizatoriaus sistema išmatuoja zondo naudojamą jėgą ir poslinkį plėvelės plyšimo momentu. Nustatyta, kad kontakto laikas, jėga ir zondo judėjimo greitis daro didelę įtaką tyrimo rezultatams [31].

Lankstumas yra svarbi polimerinių plėvelių savybė, nes jis yra susijęs su prisitvirtinimo prie pasirinkto paviršiaus galimybėms. Lankstumo tyrimas gali būti atliekamas polimerinę plėvelę lankstant toje pačioje vietoje, kol ji lūš arba iki 200 kartų. Jei plėvelė nelūžta lankstant ją iki 200 kartų, galima teigti, kad ji yra lanksti [22, 78]

Stabilumo tyrimas parodo farmacinės formos stabilumą įvairiomis sąlygomis, pagal jo rezultatus nustatomas tinkamumo vartoti laikas. Šis testas gali būti atliekamas pagal ICH gaires, patalpinant polimerines plėveles drėgmės kameroje, kurios santykinis drėgnumas yra $75 \pm 5\%$, o temperatūra neaukštesnė kaip $40 \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Plėvelės periodiškai išimamos iš drėgmės kameros ir tikrinamos jų savybės [22]. Stabilumo testo metu nustatoma ir veikliosios medžiagos dalis farmacinėje formoje [22, 78].

1.5. Dekspantenolio savybės ir panaudojimas

Dekspantenolis ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_4$) yra stabilus pantoteno rūgšties (vitamino B_5) analogas (žr. 5 pav.). Tai bespalvis arba šiek tiek gelsvas, klampus, higroskopiškas skystis arba balti kristaliniai milteliai. Dekspantenolis tirpus vandenyje, gerai tirpsta etanolyje, tačiau netirpsta riebaluose ir aliejaus pagrindo medžiagose [9, 63]. Jo molekulinė masė yra 205,3 g/mol. Šis vitamino B_5 analogas yra veiklioji medžiaga, naudojama daugelyje kosmetikos ir farmacijos preparatų visame pasaulyje [47, 57]. Dekspantenolis odos ir gleivinės ląstelių viduje oksiduojamas iki pantoteno rūgšties, kuri įeina į kofermento A struktūrą, skatina epitelizaciją [32, 39].



5 pav. Dekspantenolio struktūra.

Prieš maždaug 80 metų prekybai buvo pateikta pirmoji dekspantenolio farmacinė forma – tepalas. Pastaruoju metu galima rasti įvairių farmacinių formų su dekspantenoliu, tokių kaip kremai, lašai, geliai, losjonai, aliejai, tepalai, tirpalai ir purškalai. Jis gali būti naudojamas pastilių, skirtų malšinti burnos ir gerklės skausmą, sudėtyje. Nors dekspantenolis atrastas prieš dešimtmečius, tikslus jo

veikimo mechanizmas iki šiol nėra iki galo išaiškintas [58]. Nustatyta, kad jo poveikis pasireiškia per fibroblastų proliferaciją [32]. Dekspantenolis stimuliuoja glutationo, ATP ir kofermento A biosintezę. Visa tai turi ląsteles nuo pažeidimų apsaugantį poveikį [38]. JAV Maisto ir vaistų administracija (FDA) pripažįsta dekspantenolį saugiu [48].

Dekspantenolis dešimtmečius naudojamas žaizdų gydymui, dermatozėms, randams, nudegimo žaizdoms, žaizdoms po operacijų. Pagal klinikinę patirtį, išorinis gydymas dekspantenolio preparatais laikomas gerai toleruojamu, todėl odos sudirginimo ir įjautrinimo rizika yra minimali [24]. Dekspantenolis lengvai absorbuojamas per odą bei gleivines ir greitai paverčiamas pantoteno rūgštimi. Šis vitamino B₅ analogas skatina odos regeneraciją, didina epidermio diferenciaciją ir palengvina žaizdų gijimą. Jam būdingas priešūždegiminis poveikis, jis drėkina ir veikia kaip barjeras [23, 49]

Priešingai nei pantoteno rūgštis, dekspantenolis lengvai absorbuojamas per odą [58]. Pantoteno rūgštis yra kofermento A sudedamoji dalis būtina fiziologinei epitelio funkcijai [23]. Vietinis dekspantenolio naudojimas mažina odos niežėjimą, ją drėkina ir yra veiksminga priemonė gydant žaizdas [48]. Dėl savo gebėjimo pritraukti vandenį į viršutinį odos sluoksnį, jis yra veiksminga drėkinanti ir minkštinanti medžiaga. Dekspantenolis gali būti naudojamas kaip senėjimą stabdantis agentas [49]. Buvo įrodyta, kad ši veiklioji medžiaga slopina įvairių bakterijų augimą. Nustatyta, kad dekspantenolis yra saugus ir ekonomišką preparatas, siekiant sumažinti diabeto bei širdies ir kraujagyslių sutrikimų simptomus. Jis pagerina širdies veiklą, reguliuodamas oksidantų ir antioksidantų pusiausvyrą [20].

1.6. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Siekiant suformuoti kokybės reikalavimus atitinkančias plėveles, svarbu žinoti apie polimerinių plėvelių pritaikymo galimybes, jų sudedamąsias dalis, gaminimo technologijas, kokybę užtikrinančius tyrimus. Supratimas apie plėvelių panaudojimo galimybes, leidžia pasirinkti reikalingas plėvelių savybes priklausomai nuo jų vartojimo vietos. Svarbu žinoti, kokios pagalbinės medžiagos yra naudojamos polimerinių plėvelių gamyboje, žinoti jų fizikines savybes bei kiekius, reikalingus suformuoti pasirinktų savybių plėveles. Nuo pagalbinių medžiagų savybių ir jų kiekio priklauso plėvelių fizikinės, mechaninės savybės. Žinojimas apie polimerinių plėvelių gaminimo technologijas, leidžia tinkamai pasirinkti technologiją. Plėvelių kokybės tyrimų išmanymas leidžia tinkamai įvertinti plėvelių kokybę. Polimerinėms plėvelėms tirti naudojami tyrimai leidžia patikrinti produkto fizikines, mechanines savybes, kurios yra svarbios veikliosios medžiagos atpalaidavimui iš plėvelės matricos į burnos gleivinę. Siekiant įterpti veikliąją medžiagą į plėvelių matricą, svarbu žinoti, apie veikliosios medžiagos fizikines savybes ir pritaikymo galimybes.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Tyrimo objektas

Eksperimentinės hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelės su modeline veikliąja medžiaga dekspantenoliu.

2.2. Medžiagos

Hidroksietilceliuliozė, klampa 80–125 cP (2 % tirpalo) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);

Karboksietilceliuliozės natrio druska, klampa 400-800 cP (2 % tirpalo) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);

Polivinilpirolidonas K 90, M = 360 kDa (Carl Roth GmbH + Co. KG, Vokietija);

Polietilenglikolis 400, M = 380–420 Da (Carl Roth GmbH + Co. KG, Vokietija);

Išgrynintas vanduo (Ph.Eur.01/2008:0008, LSMU laboratorija);

Dejonizuotas vanduo (LSMU laboratorija);

Metanolis, grynumas $\geq 99,9$ % (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);

Trifluoroacto rūgštis, grynumas ≥ 99 % (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);

Dekspantenolis, M = 205,25 D (BASF SE, Vokietija).

2.3. Įranga

Analitinės svarstyklės (Kern & Sohn GmbH, Vokietija);

Magnetinė maišyklė (IKA® C-MAG HS 7 IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Vokietija);

Termostatinė purtyklė (GFL3032, Vokietija);

pH metras 766 Calimatic su SE 100 N elektrodu (Knick Elektronische Meßgeräte GmbH & Co, Vokietija);

Tekstūros analizatorius TA.XT plus (Stable Micro System, Jungtinė Karalystė);

Drėgnomatis Kern MLS 50-3 HA 160 (Kern & Sohn GmbH, Vokietija);

Skaitmeninis mikrometras (BGS technic KG, Vokietija);

Ultra-efektyvus skysčių chromatografas (Waters Acquity UPLC System, JAV);

Franz tipo vertikalios difuzijos celės (Copley Scientific Limited, Jungtinė Karalystė) su peristaltiniu siurbliu Dynamax RP-1 (Rainin, JAV).

2.4. Tyrimų metodai

2.4.1. Eksperimentinių plėvelių sudėties modeliavimas, taikant eksperimentinį planavimą, ir optimizavimas

Eksperimentinių hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių sudėties modeliavimas buvo atliktas, taikant paviršiaus atsako centrinės kompozicijos modelį ($\alpha = 1$) (Design Expert 6). Bendras polimerų kiekis buvo pasirinktas 0,5 g. Sudėties modeliavimui buvo pasirinkti du komponentai: hidroksietilceliuliozė (HEC) ir polietilenglikolis 400 (PEG 400). HEC kiekis pasirinktas 0,33–0,4 g, o PEG 400 kiekis 1,0–2,0 g ribose. Sugeneruotos 9 polimerų sudėties plėvelių gamybai ir tyrimams (žr. 1 lentelė).

1 lentelė. Sumodeliuotų eksperimentinių plėvelių sudėtys.

Eilės nr.	HEC, g	KMCNa, g	Bendras polimerų kiekis, g	PEG 400, g	HEC : KMCNa santykis	Polimerų mišinio ir plastifikatoriaus santykis	Kodas*
1	0,36	0,14	0,5	1,0	2,6:1	1:2	H0,36-P1,0
2	0,33	0,17	0,5	1,0	1,9:1	1:2	H0,33-P1,0
3	0,33	0,17	0,5	2,0	1,9:1	1:4	H0,33-P2,0
4	0,40	0,10	0,5	1,0	4,0:1	1:2	H0,40-P1,0
5	0,33	0,17	0,5	1,5	1,9:1	1:3	H0,33-P1,5
6	0,36	0,14	0,5	1,5	2,6:1	1:3	H0,36-P1,5
7	0,40	0,10	0,5	1,5	4,0:1	1:3	H0,40-P1,5
8	0,36	0,14	0,5	2,0	2,6:1	1:4	H0,36-P2,0
9	0,40	0,10	0,5	2,0	4,0:1	1:4	H0,40-P2,0

*Pastaba. H – hidroksietilceliuliozė, P – plastifikatorius, šalia jų nurodyti skaičiai nurodo naudotą medžiagos kiekį.

Plėvelės buvo vertinamos naudojant masės vienodumo, storio vienodumo, pH, tirpimo trukmės, lipnumo, drėgmės kiekio, tvirtumo ir elastingumo nustatymo tyrimus. Pagal gautus rezultatus, atlikus statistinę analizę, buvo gautos statistiškai reikšmingos ($p < 0,05$) tiesinio modelio matematinės lygtys:

$$1) \quad z_1 = 55,10317 + 19,04762x + 160,33333y \quad (2.1)$$

čia z_1 – storis (μm), x – hidroksietilceliuliozės kiekis (g), y – plastifikatoriaus (PEG 400) kiekis (g).

$$2) \quad z_2 = -0,31143 + 17,09524x + 1,13000y \quad (2.2)$$

čia z_2 – tirpimo trukmė (min), x – hidroksietilceliuliozės kiekis (g), y – plastifikatoriaus (PEG 400) kiekis (g).

$$3) \quad z_3 = 13,88968 - 5,23810x - 3,06667y \quad (2.3)$$

čia z_3 – drėgmės kiekis (%), x – hidroksietilceliuliozės kiekis (g), y – plastifikatoriaus (PEG 400) kiekis (g).

$$4) \quad z_4 = -0,40415 + 1,11905x + 0,092533y \quad (2.4)$$

čia z_4 – lipnumas (N), x – hidroksietilceliuliozės kiekis (g), y – plastifikatoriaus (PEG 400) kiekis (g).

$$5) z_5 = 28,61635 - 38,75000x + 0,42492y \quad (2.5)$$

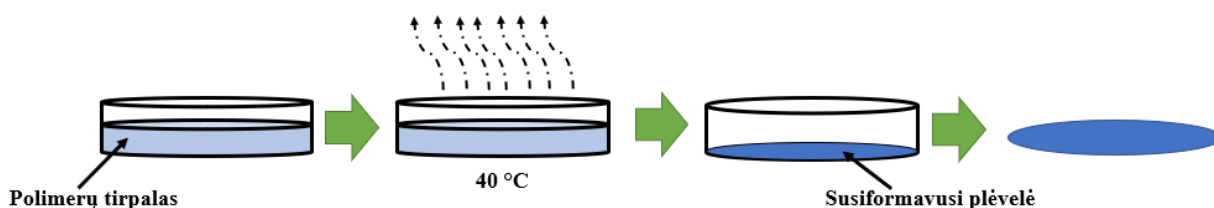
čia z_5 – atstumas iki plyšimo (mm), x – hidroksietilceliuliozės kiekis (g), y – plastifikatoriaus (PEG 400) kiekis (g).

Siekiant gauti optimalią sudėtį veikliosios medžiagos įterpimui, buvo vykdytas optimizavimas, pasirinkus du kriterijus, kurie yra išdėlioti pagal svarbumą:

1. lipnumas (5+) – maksimalus;
2. storis (4+) – maksimalus.

2.4.2. Eksperimentinių hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių gamyba

Eksperimentinės plėvelės buvo gaminamos tirpalo liejimo metodu. Šis metodas susideda iš trijų pagrindinių etapų: polimerų ištirpinimo tinkamame tirpiklyje, gauto tirpalo liejimo į formą ir džiovinimo (žr. 6 pav.).



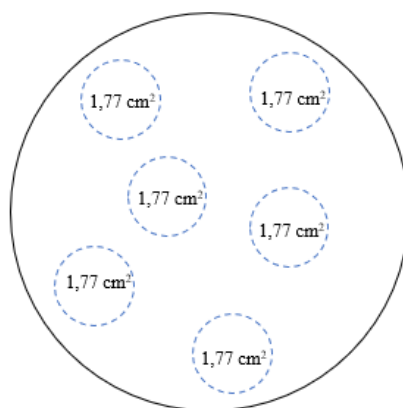
6 pav. Plėvelių gamybos metodas.

Plėvelių be dekspantenolio gamyba. Plėvelės gaminamos į Petri lėkšteles (50,24 cm²) pasveriant atitinkamus HEC ir KMCNa kiekius (žr. 1 lentelė), užpilant 20 g išgryninto vandens ir maišant 250 rpm greičiu kambario temperatūroje iki visiško polimerų ištirpimo. Polimerams ištirpus, atsveriamas atitinkamas PEG 400 kiekis (žr. 1 lentelė) ir maišomas 250 rpm greičiu kambario temperatūroje, kol plastifikatorius pasiskirsto tolygiai. Petri lėkštelė su joje esančiu tirpalu patalpinama į termostatą. Plėvelės džiovinamos 40 °C temperatūroje iki pastovios masės. Plėvelės išimamos iš Petri lėkštelės, sukarpomos į 1,77 cm² dydžio mėginius ir naudojamos tolimesniuose tyrimuose.

Plėvelių su dekspantenoliu gamyba. Petri lėkštelėje (50,24 cm²) gaminant 1% dekspantenolio tirpalą, į polimerinį tirpalą (20,295 g), kuris pagamintas iš 0,5 g polimerų mišinio ir 19,795 g išgryninto vandens, buvo atsverta 0,205 g dekspantenolio. Dekspantenoliui tolygiai pasiskirsčius polimeriniame tirpale, buvo įdėtas atitinkamas kiekis PEG 400. Petri lėkštelė su gautu tirpalu patalpinama į termostatą ir džiovinama 40 °C temperatūroje iki pastovios masės. Plėvelės išimamos iš Petri lėkštelės, sukarpomos į 1,77 cm² dydžio mėginius ir naudojamos tolimesniuose tyrimuose.

2.4.3. Masės vienodumo testas

Masės vienodumo testas buvo atliktas iškerpant 1,77 cm² dydžio mėginius ($n = 16$) iš atsitiktinių eksperimentinės plėvelės (50,24 cm²) vietų (žr. 7 pav.) ir juos pasveriant 0,0001 g tikslumu.



7 pav. Plėvelės mėginių iškirpimo schema.

Plėvelės mėginių masės buvo laikomos vienodomis, kai santykinis standartinis nuokrypis (SSN) buvo $\leq 10\%$. Masės rezultatai pateikiami miligramais.

2.4.4. Storio vienodumo testas

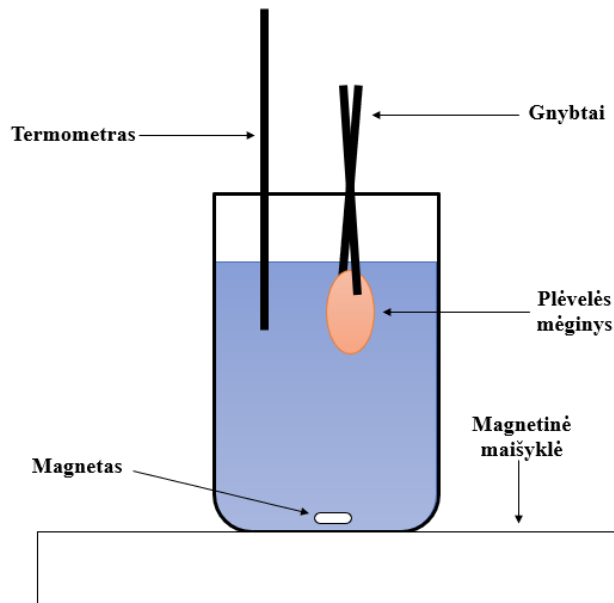
Plėvelių storis buvo nustatomas iškerpant $1,77\text{ cm}^2$ dydžio mėginius ($n = 16$) iš atsitiktinių eksperimentinės plėvelės ($50,24\text{ cm}^2$) vietų (žr. 7 pav.) ir išmatuojant mėginių storį skaitmeniniu mikrometru ($0,001\text{ }\mu\text{m}$ tikslumu). Plėvelės mėginių storiai buvo laikomi vienodais, kai SSN buvo $\leq 10\%$. Storio rezultatai pateikiami mikrometrais.

2.4.5. pH nustatymas

Plėvelių pH nustatomas ištirpinant keturis $1,77\text{ cm}^2$ dydžio eksperimentinės plėvelės ($50,24\text{ cm}^2$) mėginius 50 ml kambario temperatūros išgryninto vandens ir matuojant tirpalo pH.

2.4.6. Tirpimo testas

Eksperimentinių plėvelių tirpimo trukmė buvo nustatoma, tirpinant $1,77\text{ cm}^2$ dydžio plėvelės mėginį ($n = 8$) 100 ml $37\text{ }^\circ\text{C}$ išgryninto vandens ir maišant 250 rpm greičiu. Tirpimo testo įrangos schema pateikta 8 paveiksle.



8 pav. Tirpimo testui naudotos įrangos schema.

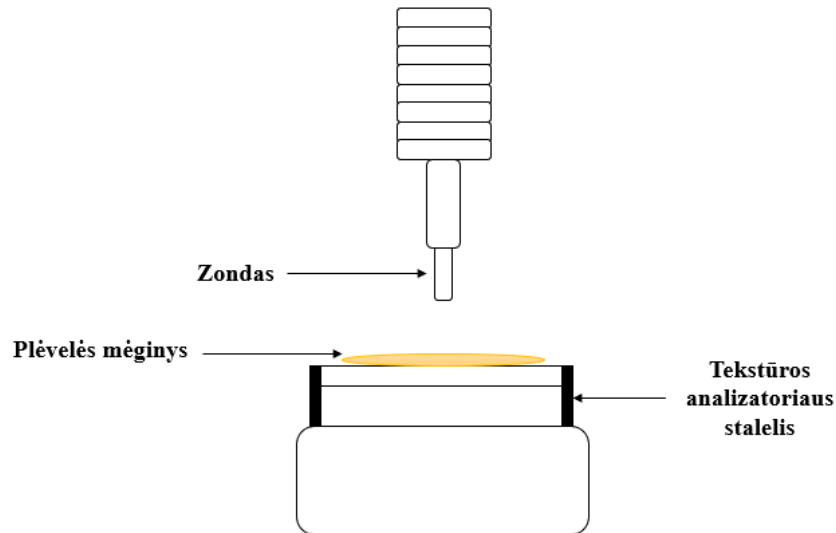
Ištirpimo trukmė nustatoma fiksuojant laiką, kai plėvelė visiškai ištirpsta vandenyje. Tirpimo trukmė pateikiama minutėmis.

2.4.7. Drėgmės kiekio nustatymas

Eksperimentinių plėvelių ($50,24 \text{ cm}^2$) drėgmė buvo nustatoma $1,77 \text{ cm}^2$ ploto plėvelės mėginius ($n = 12$) kaitinant $105 \text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje iki pastovaus svorio. Drėgmės kiekis buvo išreiškiamas procentais.

2.4.8. Lipnumo testas

Lipnumo nustatymo tyrimas buvo atliekamas naudojant tekstūros analizatorių su A/MUC moduliu (žr. 9 pav.). Lipnumas buvo matuojamas atsitiktinėse eksperimentinės plėvelės ($50,24 \text{ cm}^2$) vietose ($n = 24$). Cilindrinio zondo ($0,8 \text{ cm}^2$) judėjimo greitis iki plėvelės buvo $0,5 \text{ mm/s}$. Kontakto metu naudota $0,5 \text{ N}$ jėga, kontakto trukmė – 10 s .



9 pav. Lipnumo nustatymo tekstūros analizatoriumi schema.

Po kontakto zondas nuo plėvelės judėjo 0,1 mm/s greičiu ir į pradinę padėtį (15 mm) sugrįžo 0,5 mm/s greičiu. Matuojama jėga, reikalinga zondui atlipti nuo plėvelės, išreiškiama niutonais.

2.4.9. Plyšimo testas

Plyšimo testas buvo atliekamas naudojant tekstūros analizatorių su HDP/FSR modulių. Eksperimentinė plėvelė (50,24 cm²) buvo fiksuojama tarp dviejų plokštumų, turinčių 0,8 cm² dydžio angą, ir praduriama atsitiktinėse vietose (n = 12). Naudojama 0,5 N jėga. Zonas su apvaliu galu (5 mm) judėjo 1 mm/s greičiu, po kontakto su plėvele maksimalus jo nueitas kelias 30 mm. Šiuo metodu matuojama plėvelei plyšti reikalinga jėga ir zondo nueitas atstumas iki plėvelės plyšimo momento. Jėga ir atstumas pradedami matuoti nuo momento, kai zondas paliečia plėvelės paviršių. Atstumas nustatomas prieš plėvelei plystant. Plėvelės tvirtumas išreiškiamas jėga (N), reikalinga plėvelei plyšti, o elastingumas – zondo nueitu atstumu (mm), kurį zondas nueina nuo sąlyčio su plėvele iki plėvelės plyšimo momento.

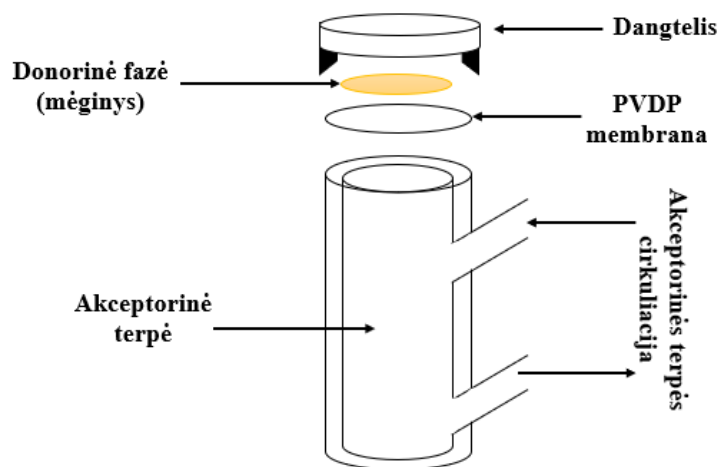
2.4.10. Dekspantenolio kiekio vienodumo testas

Dekspantenolio kiekio vienodumo tyrimas buvo atliekamas ištirpinant 1,77 cm² dydžio eksperimentinės plėvelės (50,24 cm²) mėginį (n = 4) 50 ml kambario temperatūros išgryninto vandens. Gautas tirpalas buvo filtruojamas per membraninį PVDF (0,20 μm porų dydis) filtrą ir analizuojamas UESC metodu. Dekspantenolio kiekis buvo išreiškiamas %. Buvo laikoma, kad dekspantenolis tolygiai pasiskirstęs visame plėvelės plote, kai SSN buvo ≤ 10 %.

2.4.11. *In vitro* dekspantenolio atpalaidavimo testas

In vitro dekspantenolio atpalaidavimo tyrimas (n = 4) buvo atliekamas naudojant *Franz* tipo vertikalias difuzines celes. Eksperimentinės plėvelės mėginiai (1,77 cm²) buvo pasverti, dedami į difuzinės celės donorinę dalį. Tarp akceptorinės ir donorinės dalių dedama PVDF membrana (0,45 μm porų dydžio). Efektyvus difuzijos plotas 1,77 cm². Akceptorinė celės dalis užpildoma akceptorine terpe – 50 ml išgryninto vandens, palaikant 37 °C temperatūrą. Akceptorinės terpės

circuliavimo greitis 10 ml/min. Akceptorinė terpė bei jos tūris neriboja dekspantenolio tirpumo bei tirpimo proceso. Proceso schema pateikiama 10 paveiksle.

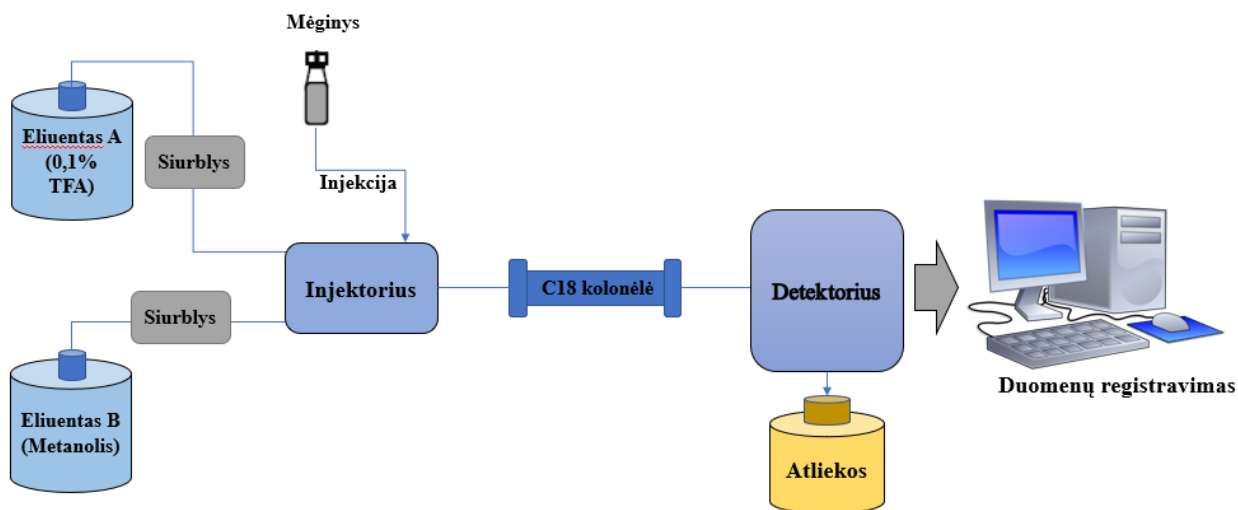


10 pav. *In vitro* veikliosios medžiagos atpalaidavimo schema.

Akceptorinės terpės mėginiai (po 1 ml) buvo imami po 15, 30, 45, 60 ir 120 min. Po mėginių paėmimo buvo pridedamas toks pat tūris šviežios akceptorinės terpės. Paimti mėginiai buvo filtruojami per membraninį PVDF (0,20 μm porų dydis) filtrą ir analizuojami UESC metodu. Atpalaiduotas dekspantenolio kiekis buvo išreikštas procentais ir srautu (mg/cm^2).

2.4.12. Ultra-efektyvioji skysčių chromatografija

Eksperimentinių plėvelių su dekspantenoliu analizei atlikti buvo naudojamas LSMU Klinikinės farmacijos katedros laboratorijoje išvystytas ir validuotas ultra-efektyviosios skysčių chromatografijos (UESC) metodas. Kiekybinė analizė buvo atliekama naudojant ultra-efektyvųjį chromatografą, naudota C18 kolonėlė (2,1 mm x 50 mm), užpildyta 1,7 μm dydžio dalelėmis. Mobilioji fazė buvo sudaryta iš 0,1 % vandeninio TFA tirpalo (eliuentas A) ir metanolio (eliuentas B). Eliuavimo tipas buvo izokratinis, TFA tirpalas sudarė 92 % mobiliosios fazės, o metanolis – 8 %. Analizės trukmė 3 min, eliuento tėkmės greitis 0,6 ml/min. Mėginio temperatūra 15 °C, kolonėlės temperatūra 25 °C. Injekcijos tūris 1 μl . Principinė ultra-efektyviosios chromatografijos metodo schema pavaizduota 11 paveiksle.



11 pav. Ultra-efektyviosios skysčių chromatografijos schema.

Kalibracinio grafiko ribos 8–256 $\mu\text{g/ml}$. Dekspantenolio detekcija UV šviesoje stebima bangos ilgiui esant 200 nm, sulaikymo trukmė 1,209 min.

2.4.13. Statistinė duomenų analizė

Buvo apskaičiuoti imčių vidurkiai, standartiniai nuokrypiai (SN), santykiniai standartiniai nuokrypiai (SSN), determinacijos koeficientai, Spirmeno (*angl. Spearman*) ranginės koreliacijos koeficientai. Tyrimo rezultatai buvo pateikti kaip vidurkiai (standartiniai nuokrypiai). Statistinė analizė buvo atlikta naudojantis Microsoft Office Exel 365 (Microsoft, JAV) ir IMB SPSS Statistics 27 (IBM, JAV) statistiniais duomenų paketais. Duomenų statistinei analizei buvo taikyti Mano-Vitnio (*angl. Mann'o-Withney*) U testas ir Kruskalo-Voliso (*angl. Kruskal-Wallis*) H testas. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

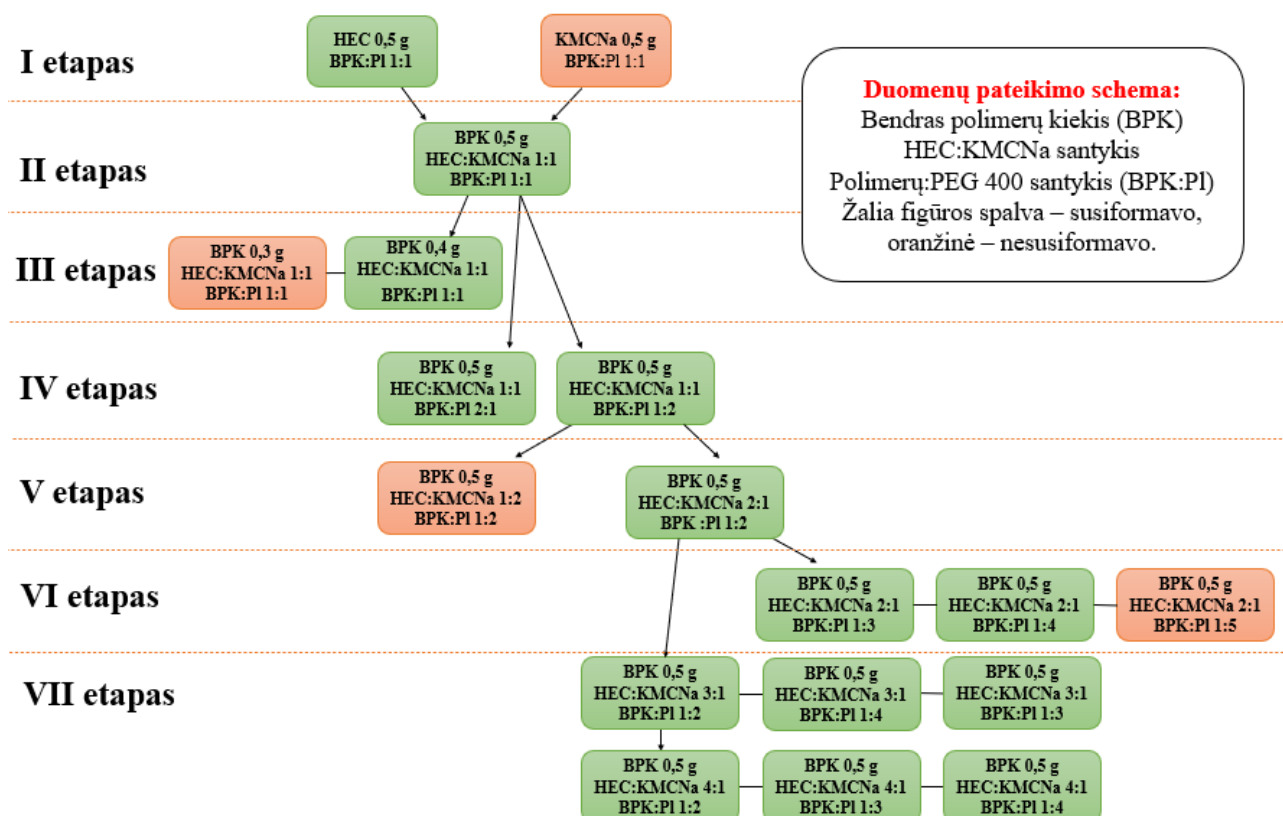
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Pradinis eksperimentinių polimerinių plėvelių sudėčių modeliavimas

Eksperimentinėms polimerinėms plėvelėms gaminti buvo naudotos hidroksietilceliuliozė (HEC) ir karboksietilceliuliozės natrio druska (KMCNa). HEC pasirinkimą lėmė tai, kad šis polimeras yra higroskopiškas, stabilus, hidrofilinis, netoksiškas, jam būdingos plėvelę formuojančios savybės [2, 3, 51]. HEC pagrindu pagamintoms plėvelėms būdinga greita brinkimo ir tirpimo trukmė, tačiau prastos mukoadhezinės savybės [7]. KMCNa yra hidrofilinis, higroskopiškas, biologiškai skaidus polimeras, gerinantis plėvelių lipnumo savybes [11, 30, 83]. Formuojant plėveles, KMCNa paprastai yra derinamas su kitais polimerais, siekiant pagaminti lipnias plėveles, todėl tinka naudoti plėvelių sudėtyje su HEC, kurio pagrindu pagamintoms plėvelėms būdingas prastas lipnumas [7]. Plėvelių savybėms svarbus yra ir plastifikatorius. Pasirinkta naudoti polietilenglikolį 400 (PEG 400), nes tai yra skaidrus, bespalvis, netoksiškas, lengvai besimaišantis su vandeniu skystis, kuriam būdingas didelis hidratacijos pajėgumas ir molekulės lankstumas, užtikrinantis plėvelės elastingumą, lankstumą ir atsparumą mechaniniams veiksniams [14, 36, 84]. Visos pasirinktos pagalbinės medžiagos tirpo vandenyje, kuris buvo naudojamas kaip tirpiklis, todėl buvo gautas homogeniškas polimerų tirpalas, tinkamas plėvelių liejimui [41].

Pradinių tyrimų metu buvo gaminamos polimerinės plėvelės, naudojant skirtingus HEC ir KMCNa kiekius, skirtingus bendrus polimerų kiekius ir skirtingus plastifikatoriaus (PEG 400) kiekius. Šių tyrimų tikslas buvo išsiaiškinti tokius medžiagų kiekius, kurie yra tinkami formuoti plėveles. Pagamintų plėvelių sudėčių schema pateikta 12 paveiksle. **Pirmame etape** buvo gaminamos dvi sudėtys, kai HEC arba KMCNa kiekis buvo 0,5 g, o polimero ir PEG 400 santykis 1:1. Susiformavo tik plėvelė su HEC, tačiau ji buvo nelipni. **Antrame etape** buvo nuspręsta išbandyti sudėtį, kai bendras polimerų kiekis (BPK) buvo 0,5 g, HEC:KMCNa santykis 1:1, BPK ir plastifikatoriaus (Pl) kiekių santykis 1:1. Naudojant šią sudėtį, plėvelė susiformavo. **Trečiame etape** buvo mažinamas bendras polimerų kiekis (iki 0,4 ir 0,3 g), paliekant tokius pat santykius tarp polimero ir plastifikatoriaus (1:1). Sudėtis, kurios bendras polimerų kiekis 0,4 g buvo tinkama formuoti plėvelei, tačiau buvo pernelyg plona ir išimant iš formos plyšo, o sudėtis, kurios bendras polimerų kiekis buvo 0,3 g, plėvelės nesuformavo. Nebuvo gamintas tirpalas su didesniu nei 0,5 g bendru polimerų kiekiu, nes toks polimerų kiekis formuoja ne klampų tirpalą, o hidrogelį ir tokią masę yra sunku išlieti Petri lėkštelėje. Pagal gautus rezultatus, buvo nuspręsta tolimesniems tyrimams naudoti BPK 0,5 g. **Ketvirtame etape** buvo išbandyta sudėtis su didesniu plastifikatoriaus kiekiu, nekeičiant polimerų santykio (1:1), kai BPK:Pl santykis 1:2 ir sudėtis su mažesniu plastifikatoriaus kiekiu, kai BPK:Pl santykis 2:1. Plastifikatoriaus kiekiui esant 0,5 g polimerinė plėvelė susiformavo, tačiau buvo nelipni. Kai plastifikatoriaus kiekis buvo 1 g susiformavo lipni plėvelė. Dėl šių rezultatų, nuspręsta toliau vykdyti bandymus, kai BPK:Pl santykis 1:2. **Penktame etape** buvo nuspręsta pakeisti polimerų kiekių santykį ir nustatyti, kaip šis pokytis veiks plėvelių formavimo galimybes. Buvo išbandytos sudėtys, kai HEC:KMCNa santykis 2:1 ir HEC:KMCNa santykis 1:2, santykis tarp BPK ir Pl abiem atvejais buvo vienodas (1:2). Plėvelė susiformavo tik naudojant sudėtį, kurioje HEC kiekis buvo du kartus didesnis nei KMCNa. **Šeštame etape** buvo išbandytos sudėtys, kai BPK:Pl santykis 1:3, BPK:Pl santykis 1:4, BPK:Pl santykis 1:5, o HEC:KMCNa santykis (2:1) visais atvejais vienodas. Plėvelės, kurių santykiai tarp polimerų ir plastifikatoriaus buvo 1:3 ir 1:4, susiformavo, o kai BPK:Pl santykis buvo 1:5, plėvelės suformuoti nepavyko. **Septintame etape** buvo bandoma pakeisti santykį tarp polimerų, didinant HEC kiekį.

Buvo išbandytos sudėtys, kai santykiai tarp polimerų (HEC:KMCNa) buvo 3:1 ir 4:1, o BPK:PI santykiai 1:2, 1:3, 1:4. Visais atvejais plėvelės susiformavo.



12 pav. Pradinių tyrimų metu sumodeliuotų sudėčių schema.

Pagal pradinio modeliavimo metu gautus rezultatus, eksperimentinių plėvelių sudėties modeliavimui, taikant eksperimentinį planavimą, buvo pasirinktas bendras polimerų kiekis 0,5 g. Siekiant išlaikyti tokį bendrą polimerų kiekį, eksperimentiniame planavime buvo pasirinktas tik vienas iš polimerų (HEC), nes antro polimero kiekis priklauso nuo pastarojo. Siekiant sumodeliuoti lipnias polimerines plėveles buvo pasirinkti HEC:KMCNa santykiai 2:1, 3:1, 4:1, o bendro polimerų kiekio ir PEG 400 santykiai 1:2, 1:3, 1:4.

Sumodeliuotos 9 sudėtys polimerinių plėvelių gamybai. HEC kiekis sumodeliuotose sudėtyse buvo 0,33–0,40 g, KMCNa kiekis 0,10–0,17 g, PEG 400 kiekis 1,0–2,0 g. Suformavus šias plėveles buvo atliekami fizikinių ir mechaninių savybių nustatymo tyrimai.

3.2. Eksperimentinių hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių fizikinių, mechaninių savybių vertinimas

Atliekant fizikinių, mechaninių savybių nustatymo tyrimus buvo vertinamas eksperimentinių plėvelių storio ir masės vienodumas, pH, drėgmės kiekis, tirpimo trukmė, elastingumas, tvirtumas. Masės ir storio vienodumas parodo, ar plėvelės yra išlietus tinkamai. Plėvelių storis yra svarbus kokybės parametras, nes turi įtakos tinkamam plėvelės prisitvirtinimui prie burnos gleivinės [87]. Žandinėms plėvelėms svarbus parametras yra jų pH, kuris turėtų atitikti seilių pH (6,2–7,6), kad nebūtų dirginama burnos gleivinė [47]. Plėvelių tirpimo trukmę reikia įvertinti tam, kad nustatyti, koks yra plėvelės veikimo tipas (greito, lėto tirpimo), nuo kurio priklauso veikliosios medžiagos atpalaidavimo laikas [31]. Dar vienas svarbus parametras yra plėvelėse esantis drėgmės kiekis, nes

drėgmės kiekis gali turėti įtakos produkto ir veikliosios medžiagos stabilumui [7]. Lipnumas yra reikšmingas žandinių plėvelių parametras, nes nuo jo priklauso plėvelės prisitvirtinimo prie gleivinės galimybės ir plėvelės išsilaikymas konkrečioje vietoje [67]. Plyšimo tyrimo metu nustatomas plėvelės tvirtumas ir elastingumas, kurie yra susiję su farmacinės formos naudojimo patogumu [47]. Visos išvardintos savybės yra svarbios šios farmacinės formos vartojimo saugumui ir efektyvumui.

Masės vienodumo vertinimas. Skirtingų sudėčių plėvelių mėginių ($1,77 \text{ cm}^2$) masės buvo 66–122 mg (žr. 2 lentelė). Statistinė analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp plėvelių, kurių masė buvo mažiausia ir didžiausia.

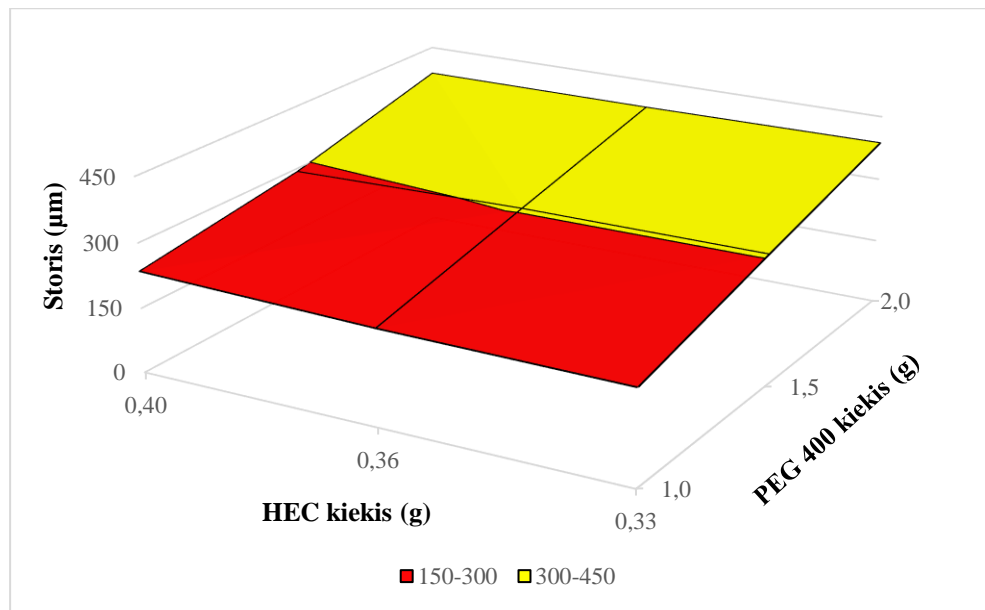
2 lentelė. Plėvelių masės nustatymo rezultatai.

Eilės nr.	Kodas*	Masė (SN), mg	Santykinis standartinis nuokrypis, %
1	H0,36-P1,0	68 (1,9)	2,8
2	H0,33-P1,0	66 (2,0)	3,0
3	H0,33-P2,0	118 (6,1)	5,2
4	H0,40-P1,0	74 (1,4)	2,0
5	H0,33-P1,5	98 (5,7)	5,8
6	H0,36-P1,5	93 (2,8)	3,0
7	H0,40-P1,5	106 (3,1)	2,9
8	H0,36-P2,0	106 (3,7)	3,5
9	H0,40-P2,0	122 (5,7)	4,6

***Pastaba.** H – hidroksietilceliuliozė, P – plastifikatorius, šalia jų nurodyti skaičiai nurodo naudotą medžiagos kiekį.

Pastebėta, kad didėjant PEG 400 kiekiui, didėja ir plėvelės masė. Atliekant statistinę analizę buvo nustatyta statistiškai reikšminga ($p < 0,05$) tiesioginė labai stipri ($r = 0,926$) koreliacija tarp plėvelės masės ir PEG 400 kiekio. Apskaičiuotas santykinis standartinis nuokrypis buvo 2,0–5,8 %, tai rodo, kad plėvelės mėginių masė yra vienoda, taigi, galima teigti, kad plėvelės išlietos tinkamai.

Storio vienodumo vertinimas. Eksperimentinių plėvelių storis buvo 216–387 μm (žr. 13 pav.). Storiai atitinka literatūroje žandinėms plėvelėms nurodytas ribas (50–1000 μm) [19, 74]. Didžiausias storis (387 (19,7) μm) buvo plėvelės (H0,33-P2,0) su didžiausiu plastifikatoriaus kiekiu, tačiau ši plėvelė statistiškai reikšmingai ($p \geq 0,05$) nesiskyrė nuo plėvelių H0,40-P2,0 bei H0,36-P2,0, kurių storiai yra lygūs 383 (13,4) μm ir 383 (28,9) μm . Šios plėvelės savo sudėtyje turėjo didžiausią plastifikatoriaus kiekį (2,0 g). Mažiausias storis (216 (7,4) μm) buvo plėvelės (H0,33-P1,0) su mažiausiu PEG 400, tačiau statistiškai reikšmingai ($p \geq 0,05$) nesiskyrė nuo plėvelių H0,36-P1,0 ir H0,40-P1,0, kurių storiai buvo 221 (5,5) μm ir 235 (5,4) μm . Statistinės analizės metodais buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas tarp didžiausio ir mažiausio storio plėvelių.

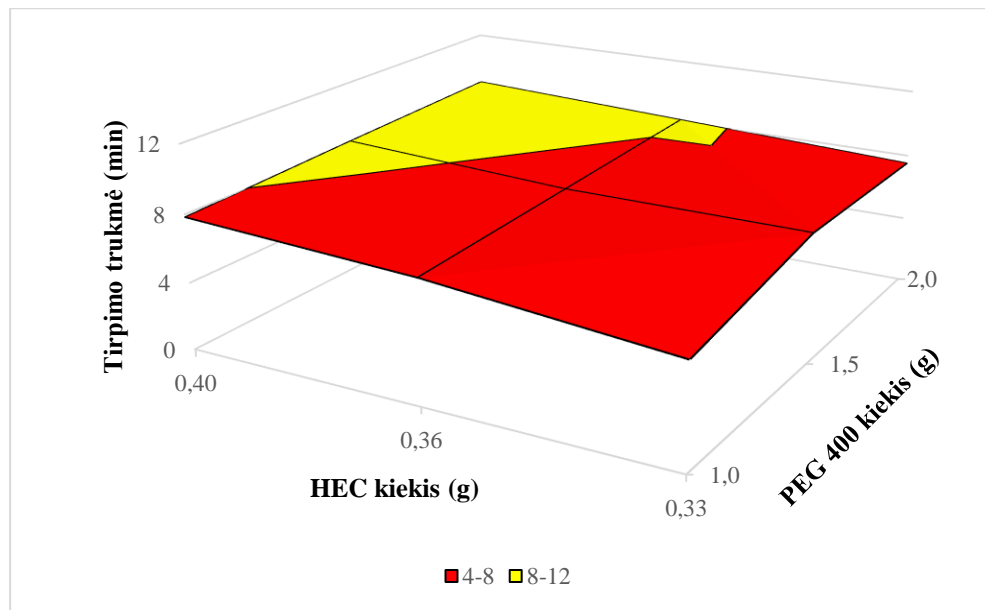


13 pav. Plėvelių storio priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio.

Pastebėta, kad didėjant plastifikatoriaus PEG 400 kiekiui, didėja ir plėvelės storis. Statistinė analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) tiesioginę labai stiprią ($r = 0,957$) koreliaciją tarp plėvelės storio ir plastifikatoriaus PEG 400 kiekio. Dangre'as ir kiti [12] tirdami polimerines plėveles, nustatė, kad PEG 400 kiekis, užimdamas tam tikrą plėvelės tūrį ir sąveikaudamas su polimeriais, daro tiesioginę įtaką plėvelės storiui. Šių mokslininkų tyrimo metu nustatyta, kad didėjant PEG 400 kiekiui, didėja ir plėvelės storis. Ibrahim'as ir kiti [26] savo tyrime ištyrė įvairių plastifikatorių įtaką storiui, kai polimerų kiekis buvo pastovus. Tyrimo metu buvo nustatyta, kad visi plastifikatoriai didina plėvelių storį. Lyginant glicerolio, propilenglikolio ir PEG 400 daromą įtaką plėvelių storiui, buvo nustatyta, kad PEG 400 naudojimas polimerinių plėvelių sudėtyje daro didžiausią įtaką polimerinių plėvelių storio didėjimui. Žymiai didesnis plėvelių su PEG 400 storis, manoma, yra dėl to, nes jo tankis yra didžiausias iš visų tirtų plastifikatorių, todėl jis užima didžiausią tūrį. Santykinis standartinis nuokrypis tarp plėvelių mėginių buvo 2,3–7,6 %, tai rodo, kad visame plėvelės plote storis yra vienodas.

pH nustatymo rezultatai. Išmatavus eksperimentinių plėvelių pH, buvo nustatyta, kad jis yra 6,9–7,2. Žmogaus seilių pH yra 6,2–7,6, todėl, galima teigti, kad pagamintos plėvelės yra tinkamos naudoti burnoje, nes turėtų nedirginti burnos gleivinės [5].

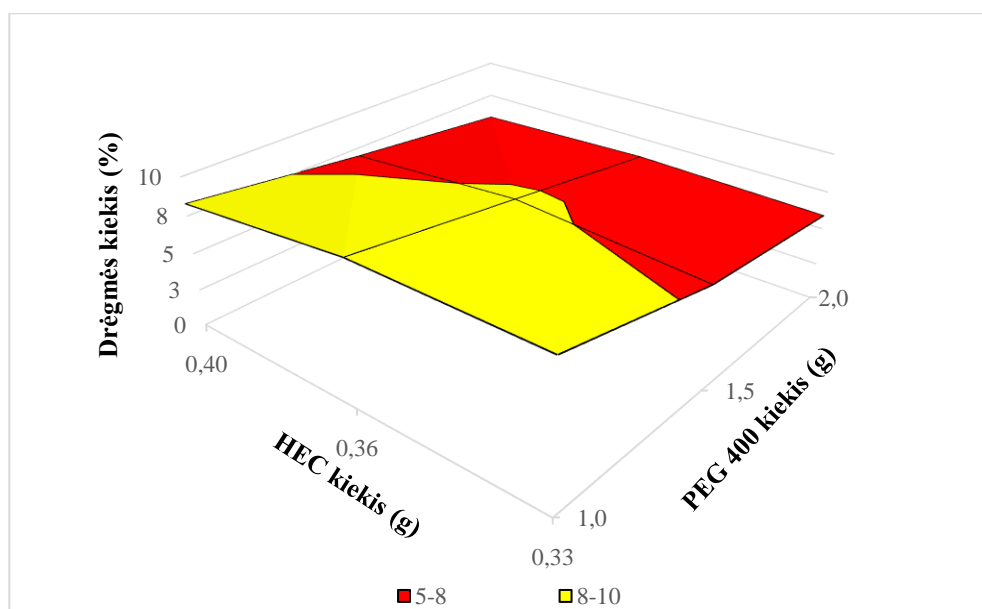
Tirpimo testo rezultatai. Atlikus tirpimo trukmės vertinimą, buvo nustatyta, kad skirtingų sudėčių plėvelės ištirpsta per 5,98–8,73 min (žr. 14 pav.). Greičiausia tirpimo trukmė (5,98 (0,2) min) pasižymėjo plėvelė (H0,33-P1,0) su mažiausiais PEG 400 ir HEC kiekiais. Ilgiausia tirpimo trukmė (8,73 (0,7) min) pasižymėjo plėvelė (H0,40-P2,0) su didžiausiais PEG 400 ir HEC kiekiais, tačiau ši plėvelė statistiškai reikšmingai ($p \geq 0,05$) nesiskyrė nuo plėvelių H0,40-P1,5 bei H0,36-P2,0, kurių ištirpimo laikai atitinkamai buvo 8,32 (0,6) min ir 8,13 (0,1) min. Statistinė analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp greičiausiai ir lėčiausiai tirpusių plėvelių.



14 pav. Plėvelių tirpimo trukmės priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio.

Analizuojant rezultatus buvo pastebėta, kad didėjant PEG 400 ir HEC kiekiams, ilgėja plėvelės ištirpimo trukmė. Atliekant gautų rezultatų statistinę analizę, buvo nustatyta statistiškai reikšminga ($p < 0,05$) tiesioginė stipri ($r = 0,791$) koreliacija tarp plėvelės ištirpimo trukmės ir HEC kiekio bei atvirkštinė stipri ($r = -0,791$) koreliacija tarp ištirpimo trukmės ir KMCNa kiekio. Teoriją, kad KMCNa įterpimas į plėvelės sudėtį palengvina plėvelės tirpimą, pagrindžia Chaudhary'ą ir kitų [9] atliktas tyrimas, kurio metu buvo nustatyta, kad KMCNa įtrauktas į plėvelių sudėtį pagreitina plėvelių ištirpimą lyginant su kitais polimerais.

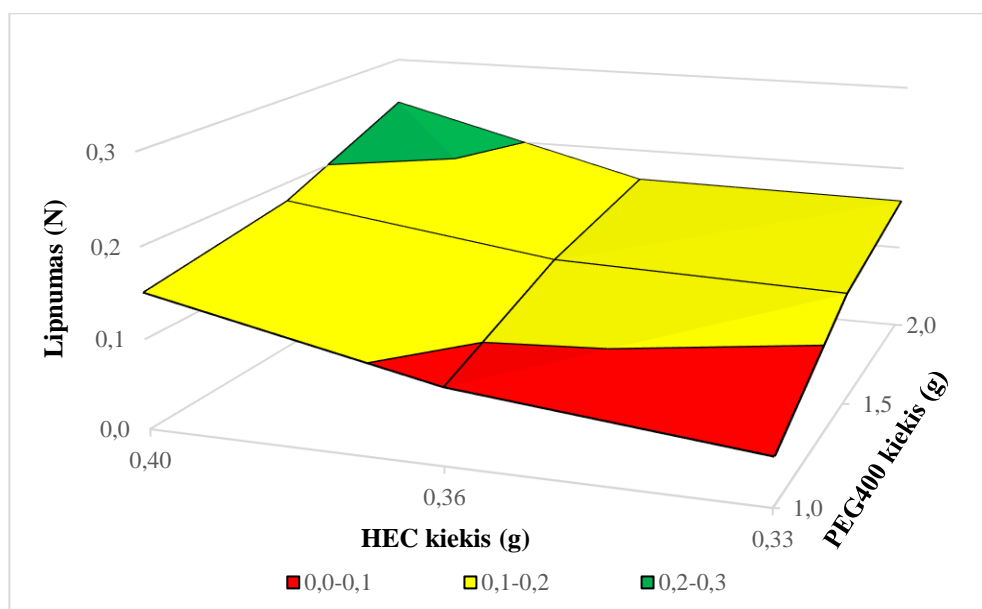
Drėgmės kiekio nustatymo rezultatai. Atlikus drėgmės kiekio nustatymo tyrimą, buvo nustatyta, kad tarp skirtingų sudėčių plėvelių drėgmės kiekis buvo 5,8–9,4 % (žr. 15 pav.). Didžiausias drėgmės kiekis (9,4 (0,5) %) buvo nustatytas plėvelėje H0,36-P1,0 su mažiausiu PEG 400 kiekiu, tačiau statistiškai reikšmingai ($p \geq 0,05$) nesiskyrė nuo plėvelės H0,33-P1,0, kurios drėgmės kiekis buvo 9,3 (0,4) %. Mažiausias drėgmės kiekis (5,8 (0,4) %) nustatytas plėvelėje H0,40-P2,0 su didžiausiu PEG 400 kiekiu, tačiau tarp šios plėvelės ir plėvelių H0,36-P2,0 bei H0,33-P2,0, kurių drėgmės kiekiai atitinkamai buvo 6,1 (0,2) % ir 5,9 (0,2) %, statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo nenustatyta. Statistinė analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp plėvelių, kuriose nustatytas didžiausias ir mažiausias drėgmės kiekis. Nustatyta statistiškai reikšminga ($p < 0,05$) atvirkštinė labai stipri ($r = -0,953$) koreliacija tarp drėgmės kiekio ir plastifikatoriaus kiekio.



15 pav. Plėvelėse esančio drėgmės kiekio priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio.

Literatūroje skelbiama, kad kuo mažesnis drėgmės kiekis nustatomas farmacinėje formoje, tuo geresnis veikliosios ir pagalbinių medžiagų stabilumas [27]. Drėgmės kiekis idealioje polimerinėje plėvelėje turėtų būti iki 5 %, tačiau drėgmės kiekiui esant iki 10 % nebuvo pastebėta neigiama įtaka plėvelių savybėms [17, 47]. Ištirtų sudėčių plėvelių drėgmė patenka į intervalą 5–10 %, todėl galima teigti, kad visos plėvelėse esantis drėgmės kiekis yra tinkamas.

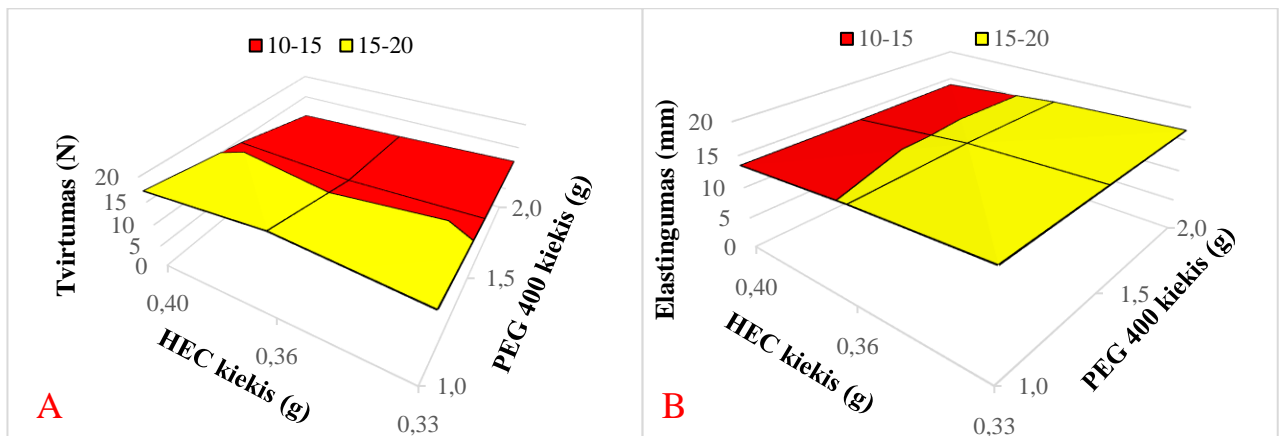
Lipnumo testo rezultatai. Atlikus lipnumo tyrimą buvo nustatyta, kad plėvelių lipnumas tarp skirtingų sudėčių plėvelių buvo 0,052–0,243 N. Atsako paviršiaus plokštumos grafikas vaizduoja plėvelių lipnumo priklausomybę nuo plastifikatoriaus ir HEC kiekio (žr. 16 pav.). Didžiausias lipnumas (0,243 (0,014) N) buvo nustatytas plėvelėje (H0,40-P2,0) su didžiausiais PEG 400 ir HEC kiekiais. Mažiausias lipnumas (0,052 (0,005) N) nustatytas plėvelėje (H0,33-P1,0) su mažiausiais PEG 400 ir HEC kiekiais. Statistinė analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumas tarp plėvelių, kurių lipnumas buvo didžiausias ir mažiausias.



16 pav. Plėvelių lipnumo priklausomybės nuo HEC ir PEG 400 kiekio grafikas.

Enggi ir kiti [15] savo darbe nustatė, kad PEG 400 daro teigiamą poveikį mukoadhezinėms plėvelių savybėms. Šie mokslininkai paaiškino, kad sukibimas su gleivine atsiranda dėl PEG 400 molekulės grandinės ir gleivinės sąveikos. Analizuojant gautus lipnumo testo rezultatus, buvo pastebėta lipnumo didėjimo tendencija, didėjant PEG 400 ir HEC kiekiams. Atlikus statistinę analizę buvo nustatyta statistiškai reikšminga ($p < 0,05$) tiesioginė stipri ($r = 0,738$) koreliacija tarp lipnumo ir plastifikatoriaus kiekio.

Plyšimo testo rezultatai. Analizuojant plyšimo jėgos rezultatus, buvo nustatyta, kad tvirtumas tarp skirtingų sudėčių plėvelių buvo 10,0–19,2 N. Atsako paviršiaus plokštumos grafikas vaizduoja eksperimentinių plėvelių tvirtumo priklausomybę nuo PEG 400 ir HEC kiekių (žr. 17A pav.). Didžiausiu tvirtumu (19,2 (1,1) N) pasižymėjo plėvelė (H0,36-P1,0) su mažiausiu PEG 400 kiekiu, tačiau statistiškai reikšmingas ($p \geq 0,05$) skirtumas nebuvo nustatytas tarp šios plėvelės ir plėvelių H0,40-P1,0 bei H0,33-P1,0 su tokiu pat PEG 400 kiekiu, kurių tvirtumas buvo lygus 17,2 (1,0) N ir 17,2 (1,1) N. Mažiausiu tvirtumu (10,0 (0,7) N) pasižymėjo plėvelė (H0,40-P2,0) su didžiausiu PEG 400 kiekiu, tačiau statistiškai reikšmingai ($p \geq 0,05$) nesiskyrė nuo plėvelių H0,36-P2,0 ir H0,33-P2,0 su tokiu pat plastifikatoriaus kiekiu, kurių tvirtumas atitinkamai buvo 10,8 (1,0) N ir 11,8 (1,1) N. Statistinės analizės metodais buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas tarp plėvelių, kurių tvirtumas buvo didžiausias ir mažiausias. Analizuojant gautus rezultatus, buvo nustatyta, kad PEG 400 kiekiui didėjant, plėvelių tvirtumas mažėja. Naudojantis statistinės analizės įrankiais, buvo nustatyta statistiškai reikšminga ($p < 0,05$) atvirkštinė labai stipri ($r = -0,953$) koreliacija tarp plėvelės tvirtumo ir PEG 400 kiekio. Rajput'as ir kiti [60] pastebėjo panašią tendenciją. Jie nustatė, kad didėjant PEG 400 koncentracijai plėvelės tvirtumas mažėja. Tendenciją, kad didėjant plastifikatoriaus kiekiui tvirtumas mažėja savo tyrime, taip pat, nustatė Sun'as ir kiti [74]. Tokius rezultatus mokslininkai pagrindė tuo, kad esant didesniai plastifikatoriaus kiekiui sumažėja sąveika tarp polimerų grandinių. Nustatyta statistiškai reikšminga ($p < 0,05$) atvirkštinė labai stipri ($r = -0,911$) koreliacija tarp plėvelės tvirtumo ir storio.



17 pav. Plėvelių tvirtumo (A) ir elastingumo (B) priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio.

Analizuojant zondo nueito atstumo iki plyšimo momento rezultatus buvo nustatyta, kad skirtingų sudėčių plėvelių elastingumas buvo 13,47–16,45 mm. Eksperimentinių plėvelių elastingumo rezultatai pateikti 17B paveiksle. Didžiausias elastingumas (16,45 (0,51) mm) buvo plėvelės H0,33-P2,0 su mažiausiu HEC kiekiu ir didžiausiu PEG 400 kiekiu, tačiau buvo nustatyta, kad tarp šios plėvelės ir plėvelių H0,33-P1,0 ir H0,33-P1,5 su tokiu pat HEC kiekiu, kurių elastingumas atitinkamai buvo 16,22 (0,50) mm ir 16,33 (0,75) mm, statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo nėra. Mažiausias elastingumas (13,47 (0,80) mm) buvo plėvelės H0,40-P1,0 su didžiausiu HEC kiekiu ir mažiausiu PEG 400 kiekiu, tačiau buvo nustatyta, kad tarp šios plėvelės ir plėvelių H0,40-P1,5 bei H0,40-P2,0, kurių atstumai iki plyšimo momento atitinkamai buvo 13,58 (0,80) mm ir 13,81 (1,00) mm, statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo nėra. Statistinės analizės metu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas tarp plėvelių su mažiausiu ir didžiausiu elastingumu. Analizuojant gautus rezultatus pastebėta plėvelės elastingumo priklausomybė nuo HEC kiekio. Statistinė analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) atvirkštinę labai stiprią ($r = -0,949$) koreliaciją tarp plėvelės elastingumo ir HEC kiekio bei tiesioginę labai stiprią ($r = 0,949$) koreliaciją tarp elastingumo ir KMCNa kiekio. Zhang'as ir kiti [86] savo tyrime nustatė, kad didėjant HEC kiekiui atstumas iki plyšimo momento mažėja. Tokia tendencija rodo, kad didėjant HEC kiekiui, plėvelių elastingumas mažėja.

Pagal eksperimentinio planavimo metu gautus rezultatus, buvo vykdomas optimalios sudėties nustatymas. Optimizavimas buvo vykdomas pasirinkus du kriterijus, t. y. maksimalų lipnumą ir maksimalų storį. Maksimalus lipnumas buvo pasirinktas kaip svarbiausias kriterijus, nes labai svarbu, kad žandinė plėvelė tinkamai prisitvirtintų prie burnos gleivinės. Didžiausias plėvelės storis pasirinktas dėl didesnės plėvelės talpos.

Pasirinkus šiuos kriterijus, buvo gauta optimali plėvelės sudėtis veikliosios medžiagos įterpimui. Optimalią sudėtį sudarė 0,4 g HEC, 0,1 g KMCNa ir 2,0 g PEG 400. Gautos sudėties atitikimas išsikeltiems kriterijams (*angl. desirability*) buvo 94,5 %. Ši polimerinės plėvelės sudėtis atitiko eksperimentinio planavimo metu tirtą 9 plėvelės (H0,40-P2,0) sudėtį (žr. 1 lentelė). Optimalios sudėties teorinės ir praktinės lipnumo bei storio reikšmės pateiktos 3 lentelėje.

3 lentelė. Optimalios sudėties plėvelių teorinės ir praktinės reikšmės.

Savybės	Lipnumas (N)	Storis (μm)
Teorinės	0,229	383
Praktinės	0,243	383

Praktinė optimalios sudėties plėvelės lipnumo vertė buvo 6 % didesnė už teorinę reikšmę. Storio vertė, lyginant praktinę ir teorinę reikšmes, buvo tokia pati. Tai rodo, kad pasirinkti kriterijai ir jų matematinės lygtys leidžia prognozuoti parametrų reikšmes.

Į optimalią sudėtį buvo įterpta veiklioji medžiaga dekspantenolis ir vykdyti tyrimai gautų plėvelių fizikinėms ir mechaninėms savybėms nustatyti bei atliktas biofarmacinis vertinimas.

3.3. Eksperimentinių hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių su dekspantenoliu įvertinimas

Į optimalios sudėties plėvelę buvo įtepta 0,205 g dekspantenolio, gaminant 1 % jo tirpalą. Buvo nustatytas fizikinės ir mechaninės optimalios sudėties su dekspantenoliu plėvelės savybės ir atliktas biofarmacinis vertinimas.

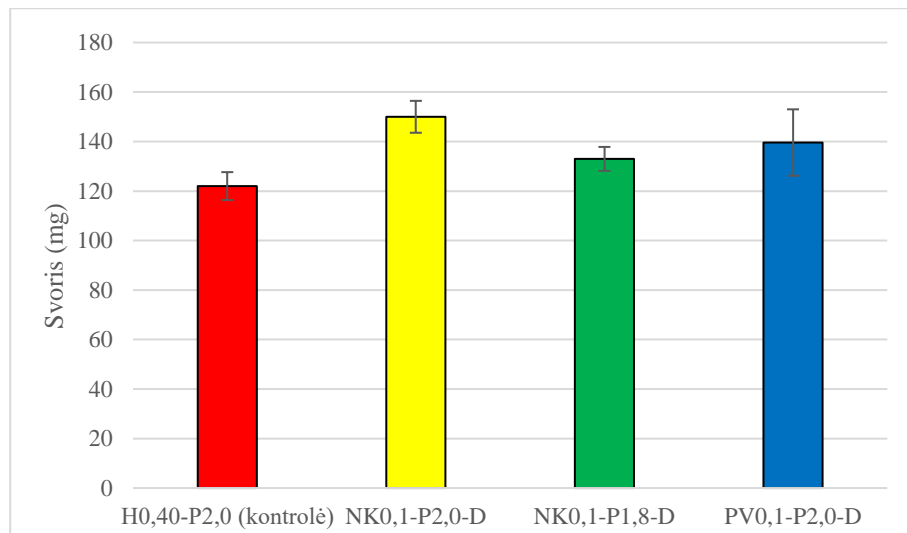
4 lentelė. Eksperimentinių plėvelių su dekspantenoliu sudėtys.

Kodas*	HEC kiekis (g)	KMCNa kiekis (g)	PVP K90 kiekis (g)	PEG 400 kiekis (g)	Dekspantenolio kiekis (g)
NK0,1-P2,0-D	0,40	0,10	–	2,00	0,205
NK0,1-P1,8-D	0,40	0,10	–	1,80	0,205
PV0,1-P2,0-D	0,40	–	0,10	2,00	0,205

***Pastaba.** NK – karboksietilceliuliozės natrio druska, PV – polivinilpirolidonas K90, P – plastifikatorius, šalia jų nurodyti skaičiai nurodo naudotą medžiagos kiekį, D – dekspantenolis.

Pagal gautus plyšimo tyrimo rezultatus, buvo nuspręsta sumažinti optimalios sudėties plėvelėje PEG 400 kiekį nuo 2,0 g iki 1,8 g, siekiant padidinti plėvelių tvirtumą. Pagal lipnumo testo rezultatus, buvo nuspręsta optimalios sudėties plėvelėje KMCNa pakeisti tokiu pačiu kiekiu polivinilpirolidono K90 (PVP K90), siekiant iširti skirtingų polimerų įtaką lipnumui. PVP K90 buvo pasirinktas, nes tiek PVP K90, tiek KMCNa būdingos savybės, gerinančiomis sukibimą su gleivine [7]. Visos trys plėvelių, kurios buvo iširtos, sudėtys yra pateiktos 4 lentelėje.

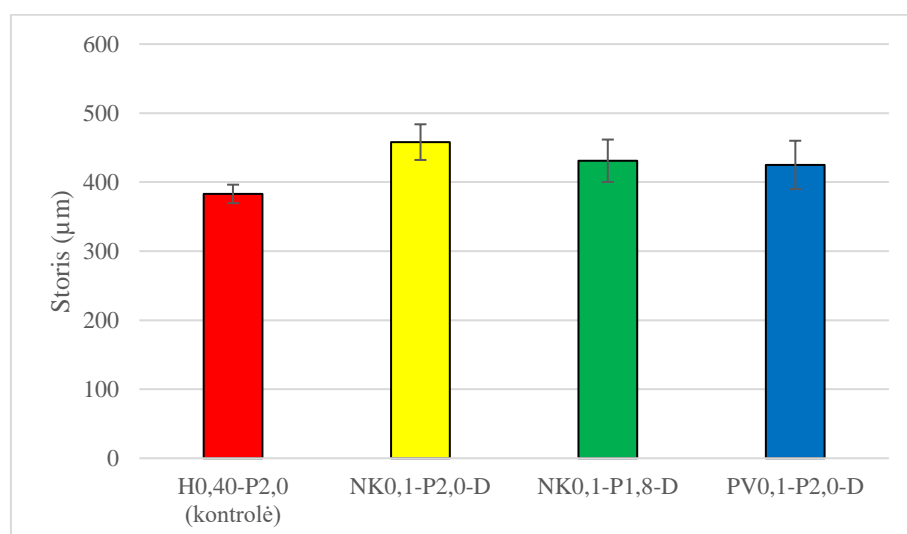
Masės vienodumo rezultatai. Plėvelių masės nustatymo rezultatai pavaizduoti 18 paveiksle. Įterpus į optimalią sudėtį dekspantenolį plėvelės masė padidėjo nuo 122 (5,7) mg iki 150 (6,5) mg ir šis padidėjimas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$). Plėvelė NK0,1-P2,0-D pasižymėjo didžiausia mase iš visų tirtų plėvelių su dekspantenoliu. Sumažinus plastifikatoriaus kiekį nuo 2,0 iki 1,8 g, plėvelės masė sumažėjo nuo 150 (6,5) mg iki 133 (4,8) mg. Tarp plėvelės NK0,1-P2,0-D ir plėvelės NK0,1-P1,8-D buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas. Lyginant plėvelę NK0,1-P2,0-D su plėvele PV0,1-P2,0-D, buvo nustatyta, kad KMCNa pakeitus į PVP K90 plėvelės masė sumažėjo nuo 150 (6,5) mg iki 140 (13,4) mg. Tarp šių plėvelių buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas. Santykinis standartinis nuokrypis buvo 3,7–9,6 %, tai rodo, kad plėvelių masė yra vienoda visame plėvelių (50,24 cm²) plote.



18 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės masė.

Pagal gautus rezultatus buvo nustatyta, kad į plėvelių sudėtį įterpus dekspantenolį padidėja plėvelės masė. Sumažinus PEG 400 kiekį ir KMCNa pakeitus į PVP K90 plėvelių sudėtyse, jų masė sumažėja.

Storio vienodumo rezultatai. Eksperimentinių plėvelių su dekspantenoliu storiai buvo 425–458 μm (žr. 19 pav.). Lyginant optimalios sudėties plėvelę (H0,40-P2,0) be dekspantenolio ir optimalios sudėties plėvelę (NK0,1-P2,0-D) su dekspantenoliu, storis statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) padidėjo. Plėvelės be dekspantenolio storis buvo 383 (13,4) μm , o su dekspantenoliu – 458 (25,8) μm . Optimalios sudėties plėvelės su dekspantenoliu (NK0,1-P2,0-D) storis (458 (25,8) μm) buvo didesnis nei plėvelės NK0,1-P1,8-D storis (431 (30,7) μm), kurios sudėtyje buvo mažesnis PEG 400 kiekis. Tarp šių plėvelių buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas. Lyginant plėvelę NK0,1-P2,0-D su plėvelė PV0,1-P2,0-D, buvo pastebėta, kad pakeitus KMCNa į PVP K90 plėvelės storis sumažėja. Nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas tarp šių plėvelių. Santykinis standartinis nuokrypis tarp plėvelių mėginių buvo 3,5–8,2 %, tai rodo, kad plėvelių storis yra vienodas visame jų plote (50,24 cm^2).

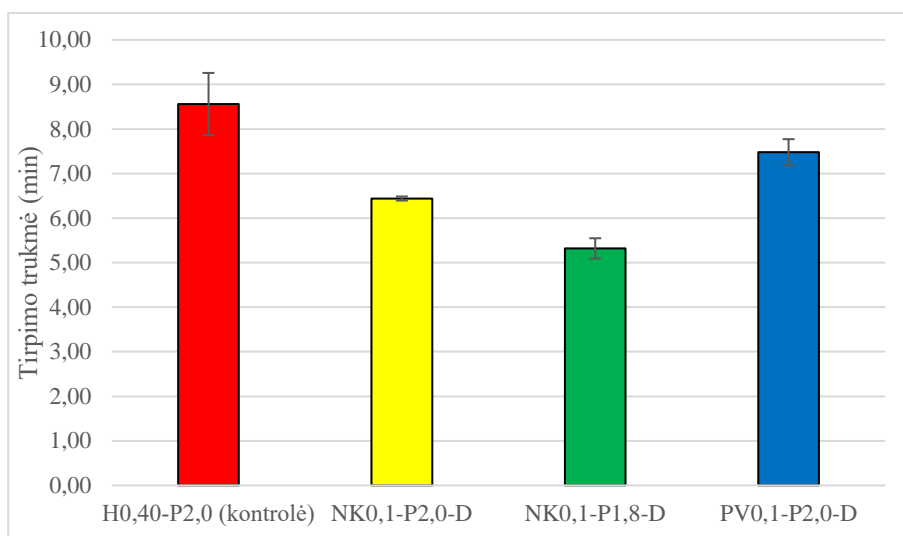


19 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės storis.

Analizuojant rezultatus pastebėta, kad įterpus dekspantenolį eksperimentinių plėvelių storis padidėjo. Sumažinus PEG 400 kiekį ir KMCNa pakeitus į PVP K90 plėvelių sudėtyse, plėvelių storis sumažėjo.

pH nustatymo rezultatai. Lyginant kontrolinės plėvelės (H0,40-P2,0) pH su plėvelėmis, kurių sudėtyje yra dekspantenolio, buvo pastebėta, kad pH sumažėjo. Kontrolinės plėvelės (H0,40-P2,0) pH buvo 7,1, o plėvelės NK0,1-P2,0-D – 6,3, plėvelės NK0,1-P1,8-D – 6,4, plėvelės PV0,1-P2,0-D – 6,4. Nors pH vertė ir sumažėjo, pagamintos plėvelės yra tinkamos naudoti burnoje, nes jų pH patenka į seilių pH ribas, todėl neturėtų dirginti burnos gleivinės [5].

Tirpimo testo rezultatai. Plėvelių tirpimo trukmė pavaizduota 19 paveiksle. Ištirpimo trukmė, įdėjus veikliąją medžiagą, statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) sutrumpėjo. Greičiausiai tirpo NK0,1-P1,8-D plėvelės (5,32 (0,23) min), kurių sudėtyje buvo mažiausias plastifikatoriaus kiekis.



20 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės tirpimo trukmė.

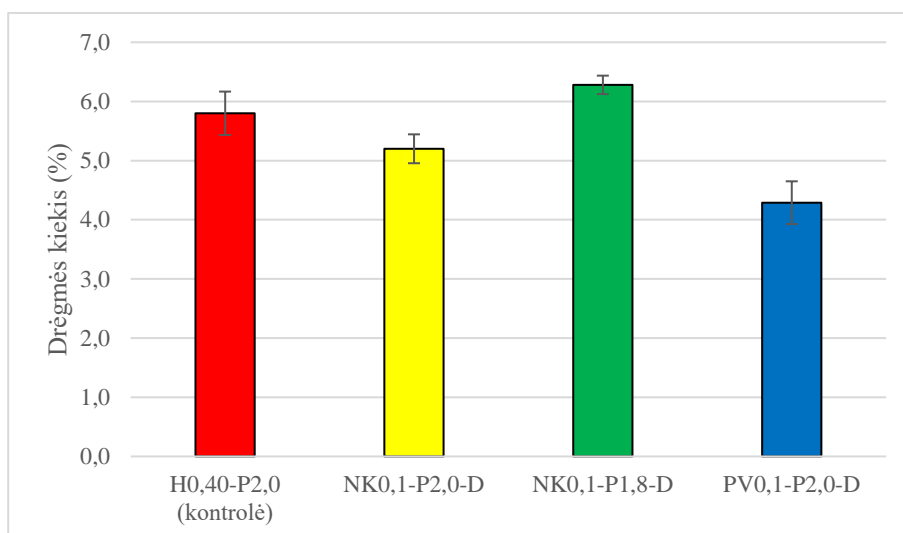
Lyginant kontrolinę plėvelę (H0,40-P2,0) su tokios pačios sudėties plėvele (NK0,1-P2,0-D), kurioje įterpta veiklioji medžiaga, pastebimas tirpimo trukmės sutrumpėjimas nuo 8,73 (0,7) minučių iki 6,73 (0,05) minučių. Statistinė analizė parodė, kad šis pokytis buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$). Galime teigti, kad įterpus į plėvelių sudėtį dekspantenolį, plėvelių tirpimo trukmė sutrumpėjo.

Lyginant NK0,1-P2,0-D (6,73 (0,05) min) ir NK0,1-P1,8-D (5,32 (0,23) min) plėvelių su dekspantenoliu tirpimo trukmę, buvo nustatyta, kad mažėjant plastifikatoriaus (PEG 400) kiekiui, ištirpimo trukmė statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) trumpėja.

Pakeitus KMCNa į PVP K90, pastebime, kad ištirpimo trukmė statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) pailgėjo. PV0,1-P2,0-D plėvelės ištirpimo trukmė yra 7,48 (0,29) minučių, tai yra ilgiausias tirpimo laikas iš visų plėvelių sudėčių su veikliąja medžiaga, bet ši tirpimo trukmė neviršija kontrolinės (H0,40-P2,0) plėvelės ištirpimo trukmės (8,73 (0,7) min).

Pagal gautus rezultatus galime teigti, kad plėvelių sudėtyje sumažinus PEG 400 kiekį ar (ir) įterpus dekspantenolį plėvelių tirpimo trukmė sutrumpėja, o įterpus PVP K90, atvirkščiai, pailgėja.

Drėgmės kiekio nustatymo rezultatai. Plėvelių su dekspantenoliu drėgmės kiekis buvo 4,3–6,3 % (žr. 20 pav.). Lyginat kontrolinę (H0,40-P2,0) plėvelę su plėvele NK0,1-P2,0-D, kurios sudėtis yra tokia pati tik įterpta veiklioji medžiaga, pastebimas drėgmės kiekio sumažėjimas nuo 5,8 (0,4) iki 5,2 (0,2) %. Naudojantis Mano-Vitnio (*angl. Mann'o-Withney*) U testu, nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) pokytis tarp šių plėvelių. Tai rodo, kad įterpus dekspantenolį, sumažėja drėgmės kiekis plėvelėse.

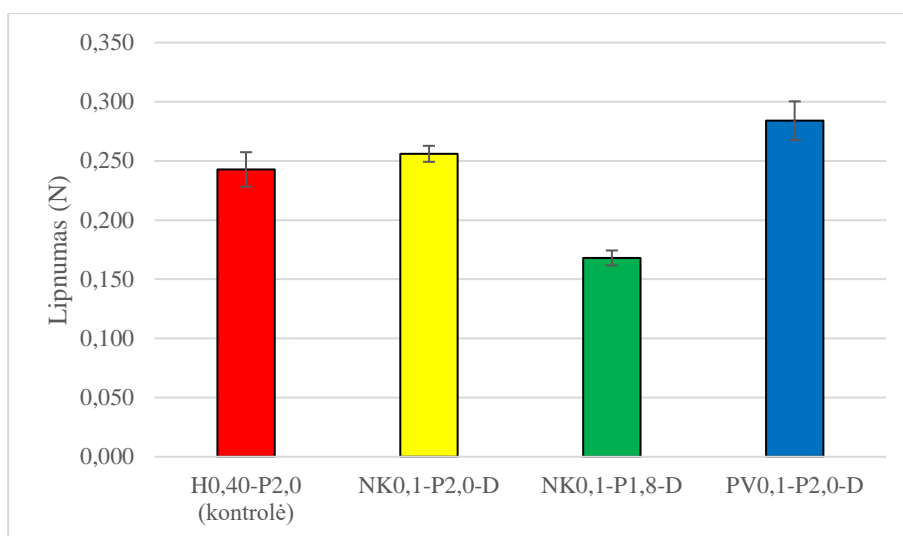


21 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės drėgmės kiekis.

Pradinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad drėgmei didžiausią įtaką daro plastifikatoriaus kiekis. Plastifikatoriaus kiekiui didėjant, drėgmė mažėja. Tokia tendencija pastebima ir analizuojant plėvelių su dekspantenoliu rezultatus. NK0,1-P2,0-D plėvelės drėgmė buvo 5,2 (0,2) %. Sumažinus plastifikatoriaus kiekį, NK0,1-P1,8-D plėvelėje, nustatyta 6,3 (0,2) % drėgmė. Statistinės analizės metodais buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) drėgmės pokytis tarp šių plėvelių.

Pakeitus KMCNa (NK0,1-P1,8-D) į PVP K90 (PV0,1-P2,0-D) drėgmė sumažėjo nuo 5,2 (0,2) iki 4,3 (0,4) %. Statistinė analizė parodė, kad šis drėgmės sumažėjimas yra statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$). Pagal gautus rezultatus, galime teigti, kad įterpus PVP K90 į plėvelių sudėtį, reikšmingai sumažėja plėvelėje esantis drėgmės kiekis. Idealus drėgmės kiekis plėvelėse yra iki 5 %, todėl, galima teigti, kad tinkamiausias drėgmės kiekis nustatytas plėvelėse su PVP K90 [47].

Lipumo testo rezultatai. Lipumas turėtų būti kuo didesnis, nes tai yra viena svarbiausių žandinių plėvelių savybių. 21 paveiksle pavaizduotas polimerinių plėvelių su dekspantenoliu bei kontrolinės plėvelės lipnumas.



22 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės lipnumas.

Kontrolinės plėvelės (H0,40-P2,0) ir analogiškos plėvelės su dekspantenoliu (NK0,1-P2,0-D) lipnumai atitinkamai buvo 0,243 (0,014) N ir 0,256 (0,007) N. Palyginus šių plėvelių lipnumus Mano-Vitnio (Mann'o Withney) U testu, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas tarp šių plėvelių, todėl, galime teigti, kad įterpus dekspantenolį plėvelės yra lipnesnės.

Sumažinus plastifikatoriaus kiekį nuo 2,0 iki 1,8 g lipnumas statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) sumažėjo nuo 0,256 (0,007) N iki 0,168 (0,006) N. Tai rodo, kad PEG 400 kiekio mažinimas daro neigiamą įtaką plėvelių lipnumui.

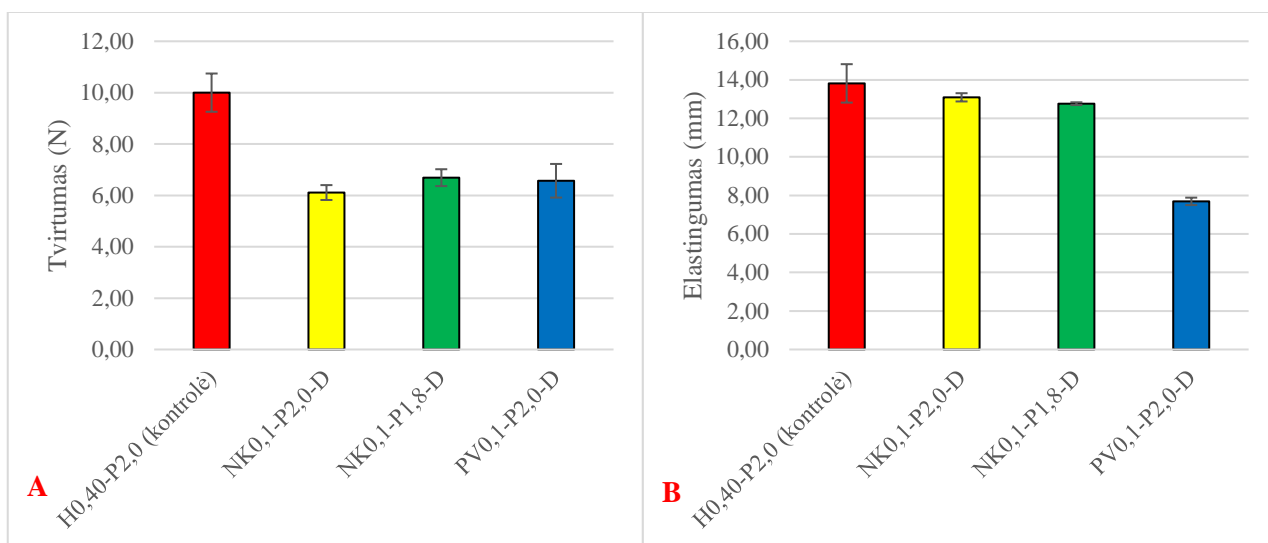
Pakeitus KMCNa į PVP K90, pastebimas lipnumo vertės padidėjimas. PV0,1-P2,0-D plėvelės lipnumas (0,284 (0,016) N) buvo pats didžiausias. Palyginus PV0,1-P2,0-D plėvelę su NK0,1-P2,0-D plėvele, lipnumas statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) padidėjo nuo 0,256 (0,007) N iki 0,284 (0,016) N. Tokie rezultatai rodo, kad lyginant plėvelių su KMCNa ir PVP K90 lipnumą, plėvelės su PVP K90 yra reikšmingai lipnesnės.

Pagal gautus lipnumo nustatymo rezultatus, galime teigti, kad į plėvelių sudėtį įterpus dekspantenolį ar (ir) PVP K90, plėvelių lipnumas padidėja. Mažinant PEG 400 kiekį plėvelių sudėtyje, plėvelių lipnumas sumažėja.

Plyšimo testo rezultatai. Skirtingų sudėčių plėvelių tvirtumas pavaizduotas 22A paveiksle, o elastingumas – 22B paveiksle. Lyginant kontrolinės plėvelės (H0,40-P2,0) ir analogiškos plėvelės (NK0,1-P2,0-D) su dekspantenoliu tvirtumo rezultatus, pastebimas žymus (1,6 karto) tvirtumo sumažėjimas. Įterpus dekspantenolį optimalios plėvelės tvirtumas sumažėjo nuo 10,0 (0,8 N) iki 6,1 (0,3) N. Nustatyta, kad šis tvirtumo pokytis yra statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$). Toks plyšimo jėgos sumažėjimas rodo, kad dekspantenolio įterpimas daro neigiamą įtaką plėvelių tvirtumui.

Analizuojant NK0,1-P2,0-D ir NK0,1-P1,8-D plėvelių plyšimo jėgos rezultatus pastebima, kad sumažinus plastifikatoriaus kiekį, tvirtumas padidėja nuo 6,1 (0,3) N iki 6,7 (0,3) N. Statistinės analizės metodais buvo nustatyta, kad tarp šių plėvelių yra statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas. Tai rodo, kad norint padidinti plėvelių tvirtumą reikėtų naudoti mažesnį PEG 400 kiekį.

Lyginant NK0,1-P2,0-D ir PV0,1-P2,0-D plėveles, pastebėtas plyšimo jėgos padidėjimas nuo 6,1 (0,3) N iki 6,6 (0,7) N, tačiau statistinė analizė neparodė statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šių plėvelių.



23 pav. Plėvelių su dekspantenoliu ir kontrolinės plėvelės tvirtumas (A) ir elastingumas (B).

Analizuojant kontrolinės plėvelės (H0,40-P2,0) ir analogiškos plėvelės (NK0,1-P2,0-D) su dekspantenoliu elastingumo rezultatus, kurių elastingumas atitinkamai buvo 13,8 (1,0) mm ir 13,1 (0,2) mm, nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šių plėvelių. Lyginant NK0,1-P2,0-D ir NK0,1-P1,8-D plėveles, kurių elastingumas atitinkamai lygus 13,1 (0,2) mm ir 12,8 (0,1) mm, nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo. Tokie rezultatai rodo, kad dekspantenolio įterpimas ir PEG 400 kiekio sumažinimas statistiškai reikšmingai ($p \geq 0,05$) neveikia plėvelių elastingumo.

Lyginant NK0,1-P2,0-D ir PV0,1-P2,0 plėvelių elastingumą, pastebėta, kad KMCNa pakeitus į PVP K90, elastingumas atitinkamai sumažėja nuo 13,1 (0,2) mm iki 7,7 (0,2) mm. Statistinės analizės metodais buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas tarp NK0,1-P2,0-D ir PV0,1-P2,0-D plėvelių. Stebimas žymus (1,7 karto) plėvelių elastingumo sumažėjimas ir tai rodo, kad PVP K90 naudojimas plėvelių sudėtyje, lyginant su KMCNa naudojimu, žymiai sumažina plėvelių elastingumą.

Atlikus fizikinių, mechaninių savybių vertinimą, buvo nustatyta, kad geriausiu lipnumu pasižymėjo plėvelė (PV0,1-P2,0-D), kurios sudėtyje buvo PVP K90, tačiau šios plėvelės elastingumas buvo žymiai (1,7 karto) mažesnis už kitų plėvelių su dekspantenoliu. Nors plėvelės (NK0,1-P1,8-D) su mažiausiu kiekiu PEG 400 kiekiu tvirtumas buvo didžiausias, ji pasižymėjo mažiausiu lipnumu. Šios plėvelės lipnumas buvo žymiai (1,5 karto) mažesnis už kitų sudėčių plėvelių lipnumą ir gali būti nepakankamas plėvelės sukibimui su burnos gleivine. Optimalios sudėties plėvelė (NK0,1-P2,0-D) su dekspantenoliu pasižymėjo lipnumu ir elastingumu. Šios plėvelės lipnumas buvo 5 % didesnis nei plėvelės be dekspantenolio.

3.3.1. Dekspantenolio kiekio vienodumo vertinimas

Vertinant dekspantenolio kiekio vienodumą eksperimentinėse plėvelėse, buvo nustatyta, kad teoriškai apskaičiuotas ir praktiškai nustatytas dekspantenolio kiekis statistiškai reikšmingai ($p \geq$

0,05) nesiskyrė. Eksperimentinės plėvelės NK0,1-P2,0-D mėginyje (1,77 cm²) apskaičiuotas dekspantenolio kiekis buvo 8,4 (0,9) mg, plėvelės NK0,1-P1,8-D – 9,3 (0,9) mg, plėvelės PV0,1-P2,0-D – 11,6 (0,5) mg. Praktiškai nustatytas dekspantenolio kiekis plėvelės NK0,1-P2,0-D mėginyje buvo 8,4 (0,7) mg, plėvelės NK0,1-P1,8-D – 9,0 (0,9) mg, plėvelės PV0,1-P2,0-D – 11,2 (0,5) mg. Vertinant dekspantenolio kiekio vienodumą buvo nustatyta, kad plėvelėse su dekspantenoliu, jo kiekis buvo 96,8–99,5 % teoriškai apskaičiuoto kiekio. Remiantis literatūroje rastais duomenimis, veikliosios medžiagos kiekis plėvelėse turėtų būti 85–115 % teorinio kiekio, taigi visos tirtos plėvelės atitiko šį reikalavimą [19, 63]. Santykinis standartinis nuokrypis tarp plėvelių mėginių buvo 4,5–9,5 %, tai rodo, kad dekspantenolis yra pasiskirstęs tolygiai visame plėvelių (50,24 cm²) plote.

3.3.2. *In vitro* dekspantenolio atpalaidavimo tyrimo rezultatai

Dekspantenolio atpalaidavimo profilis buvo vertinamas pagal nulinės eilės ir *Higuchi* matematinius modelius. Nulinės eilės modelio R² tarp skirtingų sudėčių plėvelių buvo 0,761–0,861. *Higuchi* modelio parametrai pateikti 5 lentelėje.

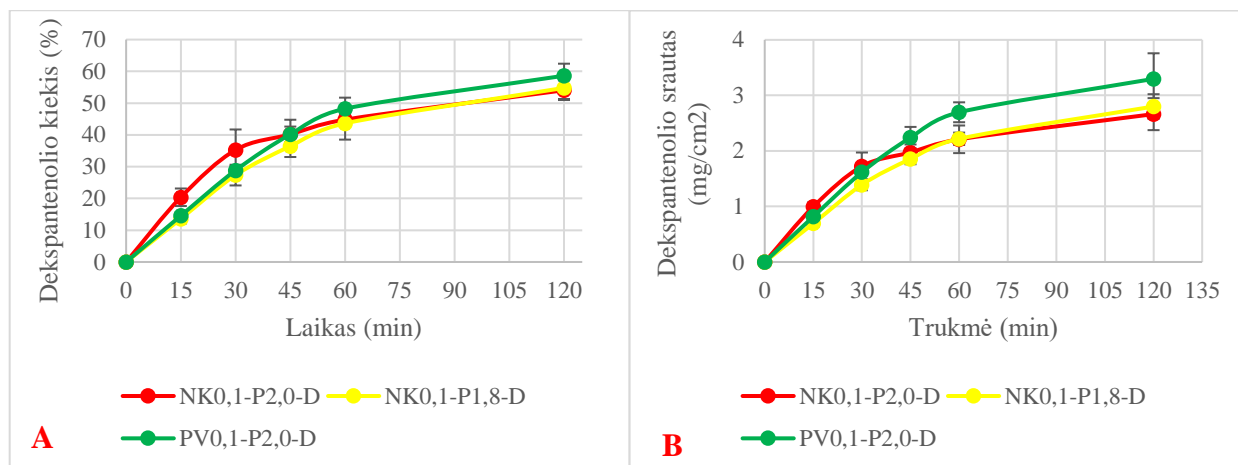
5 lentelė. Eksperimentinių plėvelių su dekspantenoliu *Higuchi* kinetikos modelio parametrai.

Kodas*	<i>Higuchi</i> matematinė lygtis	Pastovus dekspantenolio srautas (mg/cm ² /min)	R ²
NK0,1-P2,0-D	$y = 0,2536x + 0,125$	0,25	0,9638
NK0,1-P1,8-D	$y = 0,2726x - 0,0859$	0,27	0,9725
PV0,1-P2,0-D	$y = 0,3242x - 0,1004$	0,32	0,9651

***Pastaba.** NK – karboksimetilceliuliozės natrio druska, PV – polivinilpirolidonas K90, P – plastifikatorius, šalia jų nurodyti skaičiai nurodo naudotą medžiagos kiekį, D – dekspantenolis.

Vertinant determinacijos koeficientus buvo nustatyta, kad *in vitro* dekspantenolio atpalaidavimo iš eksperimentinių plėvelių kinetinis modelis atitiko *Higuchi* matematinį modelį (R² = 0,9638–0,9725). Nustatytas pastovus dekspantenolio atpalaidavimo srautas 0,25–0,32 mg/cm²/min.

In vitro dekspantenolio atpalaidavimo iš skirtingų sudėčių grafikas pateiktas 23 paveiksle. Grafikas A vaizduoja dekspantenolio atpalaidavimą iš polimerinių plėvelių procentais, o grafikas B – dekspantenolio srautą. Nustatyta, kad didžiausias atpalaiduotas dekspantenolio kiekis buvo iš NK0,1-P2,0-D (20,4 % (srautas – 1,0 mg/cm²)) ir PV0,1-P2,0-D (14,6 % (srautas – 0,8 mg/cm²)) sudėties plėvelių per pirmąsias 15 min, o iš plėvelės NK0,1-P1,8-D (27,3 % (srautas – 1,4 mg/cm²)) – per 30 min. Statistinė analizė parodė, kad dekspantenolio atpalaidavimas per pirmąsias 15 min iš plėvelės PV0,1-P2,0-D buvo statistiškai reikšmingai (p < 0,05) mažesnis lyginant su plėvele NK0,1-P2,0-D. Dangre’as ir kiti [12], nustatė, kad veikliosios medžiagos atpalaidavimas vyksta greičiau, kai naudojamas didesnis PEG 400 kiekis. Gauti *in vitro* dekspantenolio atpalaidavimo rezultatai, patvirtina Dangre’o komandos gautus rezultatus.



24 pav. *In vitro* dekspantenolio atpalaidavimas iš polimerinių plėvelių procentais (A) ir dekspantenolio srautas (B).

Analizuojant rezultatus, gautus po 120 min buvo nustatyta, kad atpalaiduotos medžiagos kiekis iš NK0,1-P2,0-D plėvelių buvo 54,1 % (srautas – 2,7 mg/cm²), iš NK0,1-P1,8-D plėvelių– 54,8 % (srautas – 2,8 mg/cm²), iš PV0,1-P2,0-D plėvelių – 58,6 % (srautas – 3,3 mg/cm²). Nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas tarp iš plėvelių NK0,1-P2,0-D ir PV0,1-P2,0-D atpalaiduotų dekspantenolio kiekių. Dekspantenolio atpalaidavimui iš šių eksperimentinių plėvelių turėjo įtakos ir akceptorinės terpės difuzija į polimerinių plėvelių matricą, keičiant jų klampą.

Pagal gautus rezultatus, buvo nustatyta, kad didžiausias kiekis veikliosios medžiagos per trumpiausią laiką buvo atpalaiduotas iš optimalios sudėties plėvelių NK0,1-P2,0-D. Tokie rezultatai rodo, kad dekspantenolio atpalaidavimo greitį teigiamai veikia didesnio PEG 400 kiekio ir KMCNa įterpimas į plėvelių sudėtį. PVP K90 įterpimas į plėvelių sudėtį, lyginant su KMCNa, veikliosios medžiagos atpalaidavimą lėtina.

Vertinant *in vitro* dekspantenolio atpalaidavimą, buvo nustatyta, kad per pirmąsias 15 min didžiausias veikliosios medžiagos kiekis buvo atpalaiduotas iš NK0,1-P2,0-D plėvelių. NK0,1-P2,0-D plėvelės pasižymėjo geru tvirtumu, elastingumu, lipnumu bei didžiausiu veikliosios medžiagos atpalaidavimu per trumpiausią laiką, todėl, galima teigti, kad šios plėvelės sudėtis būtų tinkamiausia formuoti žandines plėveles iš visų tirtų plėvelių sudėčių.

3.4. Rezultatų apibendrinimas

Siekiant nustatyti plėvelių gamybai tinkančias sudėtis buvo atlikti pradiniai plėvelių modeliavimo tyrimai pagal literatūroje rastus duomenis. Atliktų tyrimų metu buvo nustatyta, kad pasirinktos pagalbinės medžiagos (hidroksietilceliuliozė, karboksietilceliuliozės natrio druska, polietilenglikolis 400) ir jų santykiai yra tinkami formuoti plėveles. Siekiant gauti optimalios plėvelės sudėtį buvo pasirinktas paviršiaus atsako centrinės kompozicijos modelis. Buvo sumodeliuotos 9 eksperimentinių plėvelių sudėtys, vertinamas jų masės ir storio vienodumas, tirpimo trukmė, drėgmės kiekis, pH, lipnumas, tvirtumas, elastingumas. Eksperimentinių plėvelių masės ir storio vienodumo tyrimų rezultatai patvirtino plėvelių liejimo technologijos tinkamumą. Vertinant plėvelių fizikines, mechanines savybes buvo nustatytos statistiškai reikšmingos ($p < 0,05$) kokybės parametrų (storio, tirpimo trukmės, drėgmės kiekio, lipnumo, elastingumo) matematinės lygtys, pagal kurias galima prognozuoti parametrų reikšmes. Optimizavimas buvo vykdytas pasirinkus du kriterijus: didžiausią lipnumą ir didžiausią storį. Pagal šiuos kriterijus buvo gauta

optimalios sudėties plėvelė (HEC 0,4 g, KMCNa 0,1 g, PEG 400 2,0 g), kuri atitiko kokybės parametrus ir jai keliamus reikalavimus (masė – 122 mg, storis – 383 μm, pH – 7,1, drėgmės kiekis – 5,8 %, tirpimo trukmė – 8,6 min, lipnumas – 0,243 N, tvirtumas – 10 N, elastingumas – 13,8 mm). Į šią plėvelę įterpus dekspantenolį statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) padidėjo jos storis (458 μm), lipnumas (0,256 N) ir sumažėjo tirpimo trukmė (6,44 min), drėgmės kiekis (5,2 %) ir tvirtumas (6,1 N), tačiau ši plėvelė vis tiek atitiko plėvelėms keliamus kokybės reikalavimus. Dėl to, kad plėvelės tvirtumas sumažėjo beveik dvigubai (1,6 karto), žinant, kad plastifikatoriaus kiekis daro įtaką plėvelės tvirtumui, buvo nuspręsta sumažinti PEG 400 kiekį plėvelėje nuo 2,0 iki 1,8 g. Tokios sudėties plėvelė pasižymėjo statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) mažesniu lipnumu (0,168 N). Norint pagerinti sumažėjusį plėvelės lipnumą, buvo nuspręsta KMCNa pakeisti į PVP K90, siekiant įvertinti, kokią įtaką plėvelės lipnumui daro skirtingų mukoadhezinių polimerų naudojimas sudėtyje. Gautos eksperimentinės plėvelės su PVP K90 pasižymėjo statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) didesniu lipnumu (0,284 N) ir beveik dvigubai (1,8 karto) mažesniu elastingumu (7,7 mm). Vertinant dekspantenolio kiekio vienodumą buvo nustatyta, kad jis yra pasiskirstęs tolygiai visame tirtų plėvelių plote (50,24 cm²). Siekiant įvertinti, kaip plėvelės geba atpalaiduoti tokią modelinę veikliąją medžiagą kaip dekspantenolis, buvo atliktas *in vitro* dekspantenolio atpalaidavimo tyrimas ir nustatyta, kad per trumpiausią laiką didžiausias veikliosios medžiagos kiekis buvo atpalaiduotas iš optimalios sudėties plėvelės.

Rekomedacijos

1. Siekiant pagaminti lipnias, elastingas plėveles ($50,24 \text{ cm}^2$), bendras polimerų kiekis turėtų būti 0,5 g, hidroksietilceliuliozės kiekis 0,36–0,40 g, karboksietilceliuliozės natrio druskos kiekis 0,10–0,14 g, polietilenglikolio 400 kiekis 1,5–2,0 g.
2. Plėvelės su polivinilpirolidonu K90 pasižymėjo didžiausiu lipnumu, todėl rekomenduojama išbandyti daugiau plėvelių sudėčių su polivinilpirolidonu K90, naudojant hidroksietilceliuliozę ir polietilenglikolį 400, ir atlikti optimizavimą, siekiant nustatyti optimalią sudėtį.
3. Siekiant pagaminti tvirtas, bet nelipnias plėvelės ($50,24 \text{ cm}^2$), tikslinga rinktis mažesnę nei 2,0 g polietilenglikolio 400 kiekį, kai bendras polimerų kiekis 0,5 g, hidroksietilceliuliozės kiekis 0,33–0,40 g, karboksietilceliuliozės natrio druskos kiekis 0,10–0,17 g.
4. Atlikti *ex vivo* dekspantenolio skvarbos į burnos gleivinę tyrimus iš eksperimentinių plėvelių.

Išvados

1. Pasirinktos pagalbinės medžiagos (hidroksietilceliuliozė, karboksietilceliuliozės natrio druska, polietilenglikolis 400) ir jų kiekiai buvo tinkami formuoti burnos plėvelės. Kryptingai optimalios sudėties plėvelių paieškai buvo pasirinktas paviršiaus atsako centrinės kompozicijos modelis. Eksperimentinės hidroksietilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės mišinio sudėties plėvelės buvo vertinamos nustatant jų masę, storį, pH, tirpimo trukmę, drėgmės kiekį, lipnumą, tvirtumą ir elastingumą. Gauti fizikinių, mechaninių savybių nustatymo rezultatai leido tinkamai pasirinkti kriterijus optimalios sudėties nustatymui.
2. Vertinant plėvelių fizikines, mechanines savybes buvo gauti statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$) kokybės parametrų (storio, tirpimo trukmės, drėgmės kiekio, lipnumo, elastingumo) matematiniai modeliai, kurių matematinės lygtys leidžia prognozuoti parametrų reikšmes. Eksperimentinių plėvelių sudėties optimizavimas buvo vykdomas pasirinkus du kriterijus: maksimalų plėvelės lipnumą ir maksimalų jos storį. Pasirinkti kriterijai 94,5 % tikslumu leido atrinkti optimalią plėvelės sudėtį (HEC 0,4 g, KMCNa 0,1 g, PEG 400 2,0 g).
3. Į optimalią plėvelės sudėtį įterpus dekspantenolį statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) sumažėjo plėvelės tvirtumas. Optimalios plėvelės sudėtyje sumažinus PEG 400 kiekį nuo 2,0 iki 1,8 g plėvelės tvirtumas statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) padidėjo, tačiau 1,5 karto sumažėjo jos lipnumas. Plėvelės sudėtyje KMCNa pakeitus į PVP K90 statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) padidėjo lipnumas, tačiau 1,8 karto sumažėjo plėvelės elastingumas. Nors įterpus dekspantenolį plėvelių savybės pasikeitė, tačiau plėvelės atitiko joms keliamus reikalavimus.
4. *In vitro* dekspantenolio atpalaidavimo tyrimo metu, buvo nustatyta, kad iš optimalios sudėties plėvelės (20,4 %) ir iš plėvelės su mažesniu PEG 400 kiekiu (14,6 %) didžiausias dekspantenolio kiekis buvo atpalaiduotas per pirmąsias 15 min, o iš plėvelės su PVP K90 (27,3 %) didžiausias kiekis atpalaiduotas per pirmąsias 30 min. Tai rodo, kad pagalbinės medžiagos turi įtakos dekspantenolio atpalaidavimui ir, siekiant efektyvesnio atpalaidavimo, svarbu pasirinkti tinkamas pagalbinės medžiagas.

Literatūros šaltiniai

1. ABBAS S. et al. Applicability of hydroxyethylcellulose polymers for chemical EOR. Iš: SPE Enhanced Oil Recovery Conference, EORC 2013: “Delivering the Promise NOW!”, 2–4 July 2013, Malaysia. doi:10.2118/165311-MS.
2. ARAI K., SHIKATA T. Hydration/Dehydration Behavior of Hydroxyethyl Cellulose Ether in Aqueous Solution. *Molecules* [interaktyvus]. 2020, vol. 25(20), 4726 [žiūrėta 2021-12-02]. doi:10.3390/molecules25204726.
3. AZHA M.A.S. et al. High cyclability energy storage device with optimized hydroxyethyl cellulose-dextran-based polymer electrolytes: Structural, electrical and electrochemical investigations. *Polymers* [interaktyvus]. 2021, 13:3602 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.3390/polym13203602.
4. BALA R., SHARMA, S. Formulation optimization and evaluation of fast dissolving film of aprepitant by using design of experiment. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University* [interaktyvus]. 2018, vol. 56(2), 159–168 [žiūrėta 2022-01-04]. doi: 10.1016/j.bfopcu.2018.04.002.
5. BALIGA S. et al. Salivary pH: A diagnostic biomarker. *Journal of Indian Society of Periodontology* [interaktyvus]. 2013, vol. 17(4), 461–465 [žiūrėta 2021-06-26]. doi: 10.4103/0972-124X.118317.
6. BIRSAN M. et al. Development of dermal films containing miconazole nitrate. *Molecules* [interaktyvus]. 2018, vol. 23(7), 1–12 [žiūrėta 2021-09-24]. doi: 10.3390/molecules23071640.
7. BORGES A.F. et al. Oral films: Current status and future perspectives. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2015, vol. 206, 1–19 [žiūrėta 2022-03-21]. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.006.
8. CHAKRABORTY N. et al. Acoustic and thermodynamic study of D-Panthenol in aqueous solutions of glycol at different temperatures. *Journal of Chemical Thermodynamics* [interaktyvus]. 2018, vol. 126, 137–146 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.1016/j.jct.2018.07.006.
9. CHAUDHARY A., NAGAICH U., RASTOGI B. Designing and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Films of Propranolol Hydrochloride. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* [interaktyvus]. 2012, vol. 2(4), 239–246 [žiūrėta 2021-11-11]. Prieiga per internetą: www.japer.in.
10. CHEN J. et al. Two types of core/shell fibers based on carboxymethyl chitosan and Sodium carboxymethyl cellulose with self-assembled liposome for buccal delivery of carvedilol across TR146 cell culture and porcine buccal mucosa. *International Journal of Biological Macromolecules* [interaktyvus]. 2019, vol. 128, 700–709 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.01.143.
11. D’SOUZA A.A., SHEGOKAR R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opinion on Drug Delivery* [interaktyvus]. 2016, vol. 13(9), 1257–1275 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.1080/17425247.2016.1182485.
12. DANGRE P. V. et al. Quality by design (QbD) assisted fabrication of fast dissolving buccal film for clonidine hydrochloride: Exploring the quality attributes. *Advances in Polymer Technology* [interaktyvus]. 2019 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.1155/2019/3682402.
13. DAVE V., MISHRA A. Formulation of Buccal Strips using PEG 400 and Honey as a Plasticizers. *Current Research in Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2018, vol. 8(2), 234–238 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.24092/crps.2018.080202.
14. ELAGAMY H.I. et al. Development and evaluation of rapidly dissolving buccal films of

- naftopidil: *in vitro* and *in vivo* evaluation. In *Drug Dev Ind Pharm* [interaktyvus]. 2019, vol. 45(10), 1695–1706. [žiūrėta 2022-02-02]. doi: 10.1080/03639045.2019.1656734.
15. ENGGI C.K. et al. Development of thermosensitive and mucoadhesive gels of cabotegravir for enhanced permeation and retention profiles in vaginal tissue: A proof of concept study. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. September, 2021, vol. 609, 121182 [žiūrėta 2022-04-02]. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121182.
 16. FONSECA-SANTOS B., CHORILLI M. An overview of polymeric dosage forms in buccal drug delivery: State of art, design of formulations and their *in vivo* performance evaluation. *Materials Science and Engineering C* [interaktyvus]. August, 2018, vol. 86, 129–143 [žiūrėta 2021-05-24]. doi: 10.1016/j.msec.2017.12.022.
 17. FOO W.C. et al. A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. January, 2018, vol. 539(1–2), 165–174 [žiūrėta 2022-05-06]. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.01.047.
 18. GALES R. Preparation and Characterization of Polymeric Mucoadhesive Film for Buccal Administration. *British Journal of Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2014, vol. 4(4), 453–476 [žiūrėta 2021-05-25]. doi: 10.9734/bjpr/2014/5399.
 19. GAYATHRI D., JAYAKUMARI L.S. Evaluation of commercial arrowroot starch/CMC film for buccal drug delivery of glipizide. *Polimeros* [interaktyvus]. 2019, vol. 29(4) [žiūrėta 2022-01-05]. doi: 10.1590/0104-1428.06619.
 20. GHEITA A.A. et al. The potential role of B5: A stitch in time and switch in cytokine. *Phytotherapy Research* [interaktyvus]. 2020, Vol. 34(2), 306–314 [žiūrėta 2022-04-05]. doi: 10.1002/ptr.6537.
 21. DI GIUSEPPE E. Analogue Materials in Experimental Tectonics. *Elsevier Inc* [interaktyvus]. 2018, 1–32 [žiūrėta 2021-10-24]. doi: 10.1016/B978-0-12-409548-9.10909-1.
 22. GORLE, A. et al. Development and evaluation of buccal film containing antihypertensive agent. *The Pharma Innovation Journal* [interaktyvus]. 2015, 4(1), 53-60. [žiūrėta 2020-12-29]. ISSN: 2277- 7695. Prieiga per: www.thepharmajournal.com
 23. GORSKI J. et al. Dexpanthenol in wound healing after medical and cosmetic interventions (Postprocedure wound healing). *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2020, vol. 13(7), 1–13 [žiūrėta 2022-04-05]. doi: 10.3390/ph13070138.
 24. GOUTEVA I. et al. Clinical Efficacy of a Spray Containing Hyaluronic Acid and Dexpanthenol after Surgery in the Nasal Cavity (Septoplasty, Simple Ethmoid Sinus Surgery, and Turbinate Surgery). *Journal of Allergy* [interaktyvus]. 2014, vol. 2014, 1–10 [žiūrėta 2022-04-05]. doi: 10.1155/2014/635490.
 25. GÜNEŞ M. et al. Buccal drug delivery system: an overview about dosage forms and recent studies. *Universal Journal of Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2019, 4(6), 69-74 [žiūrėta 2022-02-02]. doi: 10.22270/UJPR.V4I6.340.
 26. IBRAHIM Y.H.E.Y. et al. Design and characterization of chitosan/citrate films as carrier for oral macromolecule delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. February, 2020, vol. 146, 105270 [žiūrėta 2022-04-02]. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105270.
 27. IKRAM M. et al. Formulation and optimization of mucoadhesive buccal patches of losartan potassium by using response surface methodology. *Advanced biomedical research* [interaktyvus]. 2015; vol. 4, 239 [žiūrėta 2022-02-02]. doi: 10.4103/2277-9175.168606.
 28. IRFAN M. et al. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharmaceutical Journal* [interaktyvus]. 2016, 24, 537–546. [žiūrėta 2021-05-26]. doi: 10.1016/j.jsps.2015.02.024.

29. JAVANBAKHT S., SHAABANI A. Carboxymethyl cellulose-based oral delivery systems. *International Journal of Biological Macromolecules* [interaktyvus]. 2019, 133, 21-29 [žiūrėta 2022-04-24]. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.04.079.
30. KAPOOR D. et al. Coating technologies in pharmaceutical product development. Iš: *Drug Delivery Systems*. Elsevier Inc., 2019, pp. 665–719. ISBN 9780128145081.
31. KARKI, S. et al. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2016, vol. 11(5), 559–574 [žiūrėta 2021-05-24]. doi: 10.1016/J.AJPS.2016.05.004.
32. KASAP, S. et al. Comparison of effectiveness of parenteral Lincomycin/Spectinomycin combination and dexpanthenol application in goat kids with contagious ecthyma. *Medycyna Weterynaryjna* [interaktyvus]. 2018, vol. 74(9), 587–590 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.21521/mw.5994.
33. KATHE K., KATHPALIA H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2017, 12, 487–497 [žiūrėta 2021-12-02]. doi: 10.1016/j.ajps.2017.07.004.
34. KELEMEN A. et al. Effects of Sucrose Palmitate on the Physico-Chemical and Mucoadhesive Properties of Buccal Films. *Molecules* [interaktyvus]. 2020, vol. 25(22), 5248 [žiūrėta 2022-02-02]. doi: 10.3390/molecules25225248.
35. KUMAR, A. et al. Mucoadhesive formulations: innovations, merits, drawbacks, and future outlook. *Pharmaceutical Development and Technology* [interaktyvus]. 2020, vol. 25(7), 797–814 [žiūrėta 2021-05-25]. doi: 10.1080/10837450.2020.1753771.
36. KUMAR, G.P. et al. Polyvinylpyrrolidone oral films of enrofloxacin: Film characterization and drug release. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2014, vol. 471(1–2), 146–152 [žiūrėta 2022-02-25]. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.05.033.
37. KUMAR, P. et al. Temperature selectivity for single phase hydrothermal synthesis of PEG-400 coated magnetite nanoparticles. *Dalton Transactions* [interaktyvus]. 2020, vol. 49(25), 8672–8683 [žiūrėta 2022-03-17]. doi: 10.1039/d0dt01318h.
38. KUTLU Ö., METIN A. Systemic dexpanthenol as a novel treatment for female pattern hair loss. *Journal of Cosmetic Dermatology* [interaktyvus]. 2021, vol. 20(4), 1325–1330 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.1111/jocd.13729.
39. LABOULFIE F. et al. Effect of the plasticizer on permeability, mechanical resistance and thermal behaviour of composite coating films. *Powder Technology* [interaktyvus]. 2013, vol. 238, 14–19 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.1016/j.powtec.2012.07.035.
40. LAJOINIE A. et al. Assessing the effects of solid versus liquid dosage forms of oral medications on adherence and acceptability in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [interaktyvus]. 2017, vol. 2017(9) [žiūrėta 2022-04-16]. doi: 10.1002/14651858.CD012783.
41. MADHAVI B. R. Buccal Film Drug Delivery System-An Innovative and Emerging Technology. *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research* [intraktyvus]. 2013, vol. 1(3), 1–6 [žiūrėta 2021-10-24]. doi: 10.4172/2329-9053.1000107.
42. MAHMOUD K. H. Optical properties of hydroxyethyl cellulose film treated with nitrogen plasma. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* [interaktyvus]. 2016, vol. 157, 153–157 [žiūrėta 2021-12-02]. doi: 10.1016/j.saa.2015.12.029.
43. MOHYLYUK V. et al. Wurster Fluidised Bed Coating of Microparticles: Towards Scalable Production of Oral Sustained-Release Liquid Medicines for Patients with Swallowing

- Difficulties. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2020, vol. 21(1), 1–10 [žiūrėta 2021-10-24]. doi: 10.1208/s12249-019-1534-5.
44. MUSAZZI U. M. et al. Trends in the production methods of orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2020, vol. 576 [žiūrėta 2021-10-24]. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118963.
 45. NAGARAJU T. et al. Comprehensive Review On Oral Disintegrating Films. *Current Drug Delivery* [interaktyvus]. 2013, vol. 10, 96–108 [žiūrėta 2021-05-24]. doi: 10.2174/1567201811310010016.
 46. NAIK S. et al. Formulation and evaluation of chitosan films containing sparfloxacin for the treatment of periodontitis. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* [interaktyvus]. 2019, vol. 9(1), 38–45 [žiūrėta 2021-06-27]. doi: 10.22270/jddt.v9i1.2245.
 47. NAIR A.B. et al. *In vitro* techniques to evaluate buccal films. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2013, vol. 166(1), 10–21 [žiūrėta 2021-05-24]. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.11.019.
 48. NAJAFIASL M. et al. Fabrication, characterization and in vivo evaluation of dexpanthenol sustained-release nanofibers for wound healing. *Polymer Testing* [interaktyvus]. 2020, vol. 91, 106827 [žiūrėta 2022-04-05]. doi: 10.1016/j.polymertesting.2020.106827.
 49. NAYAK D.S., SHETTI N.P. Electrochemical oxidation of provitamin B5, d-panthenol and its analysis in spiked human urine. *Journal of Analytical Science and Technology* [interaktyvus]. 2016, vol. 7(12) [žiūrėta 2021-05-24]. doi: 10.1186/s40543-016-0092-7.
 50. OLECHNO K. et al. “Success Depends on Your Backbone”—About the Use of Polymers as Essential Materials Forming Orodispersible Films. *Materials* [interaktyvus]. 2021, vol. 14(17), 1–27 [žiūrėta 2022-02-02]. doi: 10.3390/ma14174872.
 51. OPREA M., VOICU S.I. Recent advances in composites based on cellulose derivatives for biomedical applications. *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. 2020, vol. 247, 116683 [žiūrėta 2021-05-23]. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116683.
 52. OTHMAN N. E. A. et al. Preparation and characterization of palm-based sodium carboxymethyl cellulose for application in food additive. *Biointerface Research in Applied Chemistry* [interaktyvus]. 2021, vol. 11(5), 13053–13063 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.33263/BRIAC115.1305313063.
 53. PATIL P., SHRIVASTAVA S.K. Fast Dissolving Oral Films: An Innovative Drug Delivery System. *International Journal of Science and Research* [interaktyvus]. July, 2014, 3(7), 2088–2093 [žiūrėta 2021-05-23]. ISSN 2319-7064. Prieiga per internetą: www.ijsr.net.
 54. PENG Z. et al. Polyethylene glycol (PEG) derived carbon dots: Preparation and applications. *Applied Materials Today* [interaktyvus]. 2020, vol. 20 [žiūrėta 2021-10-24]. doi: 10.1016/j.apmt.2020.100677.
 55. PETTIGNANO, A. et al. Carboxyl-functionalized derivatives of carboxymethyl cellulose: towards advanced biomedical applications. *Polymer Reviews* [interaktyvus]. 2019, vol. 59(3), 510–560 [žiūrėta 2021-12-02]. doi: 10.1080/15583724.2019.1579226.
 56. POKALE P. et al. Design, Development and Evaluation of Fast Dissolving Buccal Film of Norethisterone. *Current Pharma Research* [interaktyvus]. 2019, 9(4), 3365–3377 [žiūrėta 2021-06-27]. ISSN 2230-7842. Prieiga per internetą: www.jcpronline.in.
 57. PREIS M. et al. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2014, vol. 461(1–2), 22–29 [žiūrėta 2021-10-24]. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.11.033.

58. PROKSCH E. et al. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment* [interaktyvus]. May, 2017, vol. 28(8), 766–773 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.1080/09546634.2017.1325310.
59. PÜNNEL L. C., LUNTER D. J. Film-Forming Systems for Dermal Drug Delivery. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. May, 2021, vol. 13(7), 932 [žiūrėta 2022-02-03]. doi: 10.3390/PHARMACEUTICS13070932.
60. RAJPUT G. et al. Formulation and evaluation of mucoadhesive glipizide films. *Acta Pharmaceutica* [interaktyvus]. April, 2011, vol. 61(2), 203–216 [žiūrėta 2021-05-24]. doi: 10.2478/v10007-011-0017-3.
61. RAMLI N. A., WONG T. W. Sodium carboxymethylcellulose scaffolds and their physicochemical effects on partial thickness wound healing. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2011, vol. 403(1–2), 73–82 [žiūrėta 2022-04-13]. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.10.023.
62. SAINI P. et al. Fast Disintegrating Oral Films: A Recent Trend of Drug Delivery. *International Journal of Drug Development and Research* [interaktyvus]. 2012, vol. 4(4), 80–94 [žiūrėta 2021-05-24]. ISSN 0975-9344. Prieiga per internetą: <http://www.ijddr.in>.
63. SANDEEPTHI N., SATYANARAYANA L. Design and evaluation of Ketoprofen as transdermal patches using different polymers. *International Journal of Information Research and Review* [interaktyvus]. February, 2018, vol. 5(2), 5226–5233. [žiūrėta 2021-06-27]. Prieiga per internetą: www.ijirr.com.
64. SAVIĆ V. et al. The influence of excipients on stability of viscous eye drops with dexpanthenol in pharmaceutical practice. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* [interaktyvus]. Polish Pharmaceutical Society, 2019, vol. 76(5), 845–853 [žiūrėta 2022-04-23]. doi: 10.32383/appdr/109202.
65. SCHAEFER E. W. et al. Influence of turmeric incorporation on physicochemical, antimicrobial and mechanical properties of the cornstarch and chitosan films. *International Journal of Biological Macromolecules* [interaktyvus]. 2020, vol. 148, 342–350 [žiūrėta 2022-04-25]. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.148.
66. SEVINÇ ÖZAKAR R., ÖZAKAR E. Current Overview of Oral Thin Films. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2021, vol. 18(1), 111–121. [žiūrėta 2022-03-17]. doi: 10.4274/tjps.galenos.2020.76390.
67. SHAHIWALA A. Applications of Polymers in Buccal Drug Delivery – Chapter 2. Iš: *Applications of Polymers in Buccal Drug Delivery (Second edition)*. Elsevier Inc., 2021, pp. 43–76. ISBN 9780128196595.
68. SHETTY S.S. et al. Effects of green tea and black tea on salivary pH and flow rate in healthy individuals. *Research Journal of Pharmacy and Technology* [interaktyvus]. 2020, vol. 13(2), 627–630 [žiūrėta 2022-02-02]. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00119.5.
69. SINGH A. et al. Thermophysical properties of glycerol and polyethylene glycol (PEG 600) based DES. *Journal of Molecular Liquids* [interaktyvus]. 2018, vol. 252, 439–444. doi: 10.1016/j.molliq.2017.10.030.
70. SRINIVASAN S. S. et al. Design of a Precision Medication Dispenser: Preventing Overdose by Increasing Accuracy and Precision of Dosage. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine* [interaktyvus]. May, 2018, vol. 6, 1–6 [žiūrėta 2022-05-02]. doi: 10.1109/JTEHM.2018.2842223.
71. SRIVASTAVA A. et al. Polymers in Drug Delivery. *Journal of Biosciences and Medicines*

- [interaktyvus]. 2016, vol. 4(1), 69–84 [žiūrėta 2021-05-23]. doi: 10.4236/jbm.2016.41009.
72. SU X. et al. Study on the effect of the oil-water ratio on the rheological properties of hydroxyethyl cellulose (HEC). *Geofluids* [interaktyvus]. 2019 [žiūrėta 2021-12-02]. doi: 10.1155/2019/7405702.
 73. SUHAG R. et al. Film formation and deposition methods of edible coating on food products: A review. *Food Research International* [interaktyvus]. March, 2020, vol. 136, 109582 [žiūrėta 2021-05-24]. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109582.
 74. SUN Y. et al. Effects of plasticizer type and concentration on rheological, physico-mechanical and structural properties of chitosan/zein film. *International Journal of Biological Macromolecules* [interaktyvus]. 2020, vol. 143, 334–340 [žiūrėta 2022-04-25]. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.035.
 75. TEJADA G. et al. Development and Evaluation of Buccal Films Based on Chitosan for the Potential Treatment of Oral Candidiasis. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2017, vol. 18(4), 936–946 [žiūrėta 2021-06-26]. doi: 10.1208/s12249-017-0720-6.
 76. TRAN T. T. D., TRAN P. H. L. Controlled Release Film Forming Systems in Drug Delivery: The Potential for Efficient Drug Delivery. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2019, vol. 11(6), 290 [žiūrėta 2021-05-23]. doi: 10.3390/pharmaceutics11060290.
 77. TSUNG J., BURGESS D. J. Biodegradable polymers in drug delivery systems. Iš: Siepmann J., Siegel R. A., Rathbone M. J. *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. Springer US, 2012, pp. 107–123. ISBN 9781461408819.
 78. VAFAEEZADEH M., HASHEMI M. M. Polyethylene glycol (PEG) as a green solvent for carbon-carbon bond formation reactions. *Journal of Molecular Liquids* [interaktyvus]. 2015, vol. 207, 73–79 [žiūrėta 2021-11-24]. doi: 10.1016/j.molliq.2015.03.003.
 79. VENKATALAKSHMI R. et al. Buccal drug delivery using adhesive polymer patches. *IJPSR* [interaktyvus]. 2012, vol. 3(1), 35–41. [žiūrėta 2022-02-02]. ISSN: 0975-8232. Prieiga per internetą: www.ijpsr.com. VERMA N. et al. Formulation and evaluation of chitosan containing mucoadhesive buccal patches of metoprolol succinate. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* [interaktyvus]. 2016, vol. 6(2), 14–20 [žiūrėta 2021-12-29]. doi: 10.22270/jddt.v6i2.1223.
 80. VERMA S. et al. Polymers in designing the mucoadhesive films: A comprehensive review. *International Journal of Green Pharmacy* [interaktyvus]. June, 2018, vol. 12(2), 330–344. [žiūrėta 2022-02-03]. Prieiga per: <https://www.researchgate.net/publication/328572901>
 81. XU Q. et al. A facile route to prepare cellulose-based films. *Carbohydrate polymers* [interaktyvus]. Elsevier, 2016, vol. 149, 274–281 [žiūrėta 2022-02-07]. doi: 10.1016/J.CARBPOL.2016.04.114.
 82. ZARRINTAJ P. et al. Application of compatibilized polymer blends in biomedical fields. Iš: Ajitha A. R., Sabu T. *Compatibilization of Polymer Blends*. Elsevier Inc., 2019, pp. 511–537 p. ISBN 9780128160060.
 83. ZELIKIN, A.N. Drug releasing polymer thin films: New era of surface-mediated drug delivery. *ACS Nano* [interaktyvus]. 2010, vol. 4(5), 2494–2509 [žiūrėta 2021-05-23]. doi: 10.1021/nn100634r.
 84. ZENNIFER A. et al. Key advances of carboxymethyl cellulose in tissue engineering & 3D bioprinting applications. *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. December, 2021, vol. 256, p. 117561 [žiūrėta 2022-04-25]. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117561.
 85. ZHANG X. et al. Preparation and properties of epichlorohydrin - cross - linked chitosan /

hydroxyethyl cellulose based CuO nanocomposite films. *Cellulose* [interaktyvus]. April 6, 2022 [žiūrėta 2022-05-06]. doi: 10.1007/s10570-022-04511-y.

86. EUROPEAN PHARMACIPOEIA COMMISSION. *European Pharmacopoeia*. 10-oji laida. Strasbourg: Council of Europe, 2019. ISBN 9789287189127.

Padėka

Dėkoju savo darbo vadovui lekt. dr. Modestui Žiliui už pagalbą, rašant magistro baigiamąjį darbą, už suteiktas žinias ir patarimus bei kantrybę. Taip pat, noriu padėkoti Klinikinės farmacijos katedros kolektyvui už visapusišką pagalbą. Dėkoju Vaistų technologijos ir socialinės farmacijos katedrai už suteiktą galimybę pasinaudoti laboratorine įranga.