



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių sudėties modeliavimas, optimizavimas, fizikinių, mechaninių savybių ir biofarmacinis vertinimas

Baigiamasis magistro projektas

Simona Cicėnaitė

Projekto autorė

Lekt. dr. Modestas Žilius

Vadovas

Kaunas, 2022



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių sudėties modeliavimas, optimizavimas, fizikinių, mechaninių savybių ir biofarmacinis vertinimas

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Simona Cicėnaitė

Projekto autorė

Lekt. dr. Modestas Žilius

Vadovas

Lekt. dr. Vaida Kurapkienė

Recenzentė

Kaunas, 2022



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas

Farmacijos fakultetas

Simona Cicėnaitė

Hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido 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.

Simona Cicėnaitė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Cicėnaitė, Simona. Hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido 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, hidroksipropilmetilceliuliozė, polietileno oksidas, dekspantenolis, eksperimentinis planavimas.

Kaunas, 2022. 70 p.

Santrauka

Darbo tikslas: sumodeliuoti hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio burnos plėveles, optimizuoti jų sudėtį ir atlikti šių plėvelių fizikinių, mechaninių savybių ir biofarmacinį vertinimą.

Tyrimo objektas: hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio burnos plėvelės.

Aktualumas: polimerinių burnos plėvelių, kaip alternatyvios farmacinės formos kūrimas, leistų išspręsti tikslinės pacientų grupės psichologinių baimių ar fiziologinių sutrikimų sukeltas problemas, vartojant įprastas kietas geriamąsias farmacines formas.

Metodai: eksperimentinis plėvelių sudėčių planavimas ir optimizavimas; polimerinių plėvelių gamyba tirpalo liejimo būdu; fizikinių (masės ir storio, pH, drėgmės kiekio, tirpimo trukmės) ir mechaninių (tvirtumo, elastingumo ir lipnumo) savybių įvertinimas; dekspantenolio kiekio vienodumas plėvelėse; dekspantenolio atpalaidavimas *in vitro*; dekspantenolio kiekybinė analizė ultraefektyviosios skysčių chromatografijos metodu.

Rezultatai: tyrimo metu gauta optimali plėvelės sudėtis, kurią sudaro hidroksipropilmetilceliuliozės kiekis – 0,3 g, polietileno oksido – 0,1 g, propilenglikolio – 2,8 g. Įvertintos šios plėvelės fizikinės (storis – 290 (5) μm, drėgmės kiekis – 7,2 (0,6) %, pH 7,1, tirpimo trukmė – 26,4 (2,6) min.) ir mechaninės (tvirtumas – 4,7 (0,1) N, elastingumas – 13,6 (0,5) mm, lipnumas – 0,248 (0,041) N) savybės. Įterpus dekspantenolį reikšmingai padidėjo plėvelės storis (43,1 %), drėgmės kiekis (36,1 %), lipnumas (32,7 %), bet sumažėjo plėvelės tvirtumas (40,4 %), elastingumas (24,3 %). Atlikus optimalios sudėties modifikaciją, plėvelės kompozicijoje kartu su hidroksipropilmetilceliulioze derinant 200 kDa ir 600 kDa molekulinės masės polietileno oksidą, reikšmingai padidėjo plėvelės tvirtumas (28,6 %), elastingumas (19,4 %) ir buvo išlaikyta panaši į optimalios sudėties plėvelės be veikliosios medžiagos tirpimo trukmė (25,5 (0,8) min.). Iš eksperimentinių plėvelių buvo atpalaiduota 56,2–66,1 % įterpto dekspantenolio kiekio.

Išvados: pritaikytas eksperimentinio planavimo metodas leido sumodeliuoti tinkamas polimerinių plėvelių sudėtis. Gauti reikšmingi matematiniai modeliai ir juos aprašančios lygtys leido patikimai prognozuoti optimalią plėvelės sudėtį. Plėvelių fizikinių ir mechaninių savybių įvertinimas parodė modifikuotos sudėties plėvelės su dekspantenoliu atitiktį jos kokybės parametrų reikalavimams ir tinkamumą vartoti burnos ertmėje. Pasirinktų polimerinių medžiagų pagrindu sukurta burnos plėvelės farmacinė forma yra tinkama veikliosios medžiagos atpalaidavimui.

Cicėnaitė, Simona. Modeling, Optimization of the Composition of Hydroxypropyl methylcellulose and Polyethylene Oxide Blend Films, Their 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, hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene oxide, dexpanthenol, design of experiments.

Kaunas, 2022. 70 pages.

Summary

The aim of work: modeling, Optimization of Composition of Hydroxypropyl methylcellulose and Polyethylene Oxide Blend Films, Physical, Mechanical Properties and Biopharmaceutical Evaluation.

Research object: hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene oxide blend oral film.

Relevance: the development of polymeric oral films as an alternative pharmaceutical form would address the psychological fears or physiological disorders of the target patient group through the use of conventional solid oral pharmaceutical forms.

Methods: experimental planning and optimization of film compositions; manufacture of polymeric films by solvent casting method; evaluation of physical (uniformity of mass and thickness, pH, moisture content, dissolution time) and mechanical (strength, elasticity and stickiness) properties; uniformity of dexpanthenol content in films; *in vitro* release of dexpanthenol; quantitative analysis of dexpanthenol by ultra-high performance liquid chromatography method.

Results: the optimal composition of the film, which consists of hydroxypropyl methylcellulose – 0.3 g, polyethylene oxide – 0.1 g, propylene glycol – 2.8 g, was obtained during the study. The physical properties of the film (thickness 290 (5) μm, moisture content 7.2 (0.6)%, pH 7.1, dissolution time 26.4 (2.6) minutes) and mechanical properties (strength 4.7 (0.1) N, elasticity 13.6 (0.5) mm, stickiness 0.248 (0.041) N) were assessed. Insertion of dexpanthenol significantly increased film thickness (43.1%), moisture content (36.1%), stickiness (32.7%), but decreased film strength (40.4%) and elasticity (24.3%). Modification of the optimal composition by the combination of 200 kDa and 600 kDa polyethylene oxide with hydroxypropyl methylcellulose significantly increased the film strength (28.6%), elasticity (19.4%) and a dissolution time (25.5 (0.8) min) similar to the optimal composition of the film without the active substance was maintained. Between 56.2% and 66.1% of the inserted dexpanthenol content was released from the experimental film.

Conclusions: the applied experimental planning method allowed the appropriate polymer films composition to be modeled. The obtained significant mathematical models and the equations describing them allowed to reliably predict the optimal composition of the film. The evaluation of the physical and mechanical properties of the films showed the compliance of the modified composition film containing dexpanthenol with the requirements of its quality parameters and suitability for use in the oral cavity. The oral dosage form based on selected polymeric materials is suitable for the release of the active ingredient.

Turinys

Lentelių sąrašas	8
Paveikslų sąrašas	9
Santrumpų sąrašas	10
Įvadas.....	11
1. Literatūros apžvalga	13
1.1. Vaistų vartojimo per burnos gleivinę farmakologiniai aspektai ir pranašumai.....	13
1.2. Polimerinių plėvelių apibūdinimas ir klasifikacija.....	14
1.3. Polimerinių plėvelių gamybos technologijos ir kokybės kontrolės parametrai.....	16
1.4. Plėvelių gamybai naudojamos pagalbinės medžiagos ir jų pritaikymo galimybės	19
1.4.1. Hidroksipropilmetilceliuliozės charakteristika.....	20
1.4.2. Polietileno oksido charakteristika.....	22
1.4.3. Plastifikatoriai ir kitos pagalbinės medžiagos	23
1.5. Dekspantenolio charakteristika ir taikymas.....	25
1.6. Polimerinių plėvelių kokybės vertinimo parametrai	25
1.7. Literatūros apžvalgos apibendrinimas	27
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	29
2.1. Tyrimo objektas.....	29
2.2. Tyrime naudotos medžiagos.....	29
2.3. Tyrime naudota įranga ir prietaisai.....	29
2.4. Tyrime taikyti metodai	30
2.4.1. Eksperimentinių plėvelių sudėčių modeliavimas, taikant eksperimentinį planavimą, ir optimizavimas.....	30
2.4.2. Plėvelių gamyba tirpalo liejimo būdu.....	31
2.4.3. Masės vienodumo testas	32
2.4.4. Storio vienodumo testas	32
2.4.5. Drėgmės kiekio plėvelėse nustatymas.....	33
2.4.6. Plėvelių pH nustatymas	33
2.4.7. <i>In vitro</i> tirpimo testas.....	33
2.4.8. Plėvelių lipnumo testas.....	33
2.4.9. Plėvelių plyšimo testas	34
2.4.10. Dekspantenolio kiekio vienodumo plėvelėse testas	34
2.4.11. <i>In vitro</i> dekspantenolio atpalaidavimo iš polimerinių plėvelių tyrimas	35
2.4.12. Dekspantenolio kiekybinė analizė ultraefektyviosios skysčių chromatografijos metodu	35
2.5. Statistinė duomenų analizė	36
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	37
3.1. Pradinis eksperimentinių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių sudėčių modeliavimas	37
3.2. Eksperimentinių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių kokybinių parametru įvertinimas.....	39
3.2.1. Eksperimentinių polimerinių plėvelių fizikinių savybių įvertinimas	40
3.2.2. Eksperimentinių polimerinių plėvelių mechaninių savybių įvertinimas	44
3.3. Optimalios ir modifikuotų sudėčių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių su dekspantenoliu savybių įvertinimas	46

3.3.1. Optimalios ir modifikuotų sudėčių plėvelių su dekspantenoliu fizikinių savybių įvertinimas	47
3.3.2. Optimalios ir modifikuotų sudėčių plėvelių su dekspantenoliu mechaninių savybių įvertinimas	51
3.4. <i>In vitro</i> dekspantenolio atpalaidavimo iš polimerinių plėvelių tyrimas	53
3.5. Rezultatų apibendrinimas	56
Rekomendacijos	57
Išvados	58
Literatūros sąrašas	59
Padėka	70

Lentelių sąrašas

1 lentelė. Gamybos tirpalo liejimo būdu etapai ir kokybės kontrolės parametrai.....	18
2 lentelė. Eksperimentinio plano kintamieji, jų lygiai ir optimizavimo kriterijai.....	30
3 lentelė. Eksperimentinių hidroksipropilmetilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėtys.....	30
4 lentelė. Regresinės analizės modeliai ir juos aprašančios lygtys	31
5 lentelė. Eksperimentinių polimerinių plėvelių fizikinės charakteristikos	40
6 lentelė. Teorinių kriterijų reikšmių palyginimas su praktinėmis	46
7 lentelė. Optimali ir modifikuotos plėvelių su įterptu dekspantenoliu sudėtys	47
8 lentelė. Dekspantenolio kiekis optimalios ir modifikuotų sudėčių plėvelėse	53
9 lentelė. Dekspantenolio <i>Higuchi</i> kinetikos modelio parametrai	55

Paveikslų sąrašas

1 pav. Polimerinių burnos plėvelių klasifikacija.....	14
2 pav. Hidroksipropilmetilceliuliozės cheminė struktūra	21
3 pav. Polietileno oksido cheminė struktūra	22
4 pav. Dekspantenolio cheminė struktūra	25
5 pav. Pagrindiniai polimerinių plėvelių gamybos tirpiklio liejimo būdu etapai.....	32
6 pav. <i>In vitro</i> lipnumo nustatymo tyrimo su tekstūros analizatoriumi principinė schema	34
7 pav. Franz tipo vertikali difuzinės celės principinė schema	35
8 pav. Eksperimentinių plėvelių sudėčių paieškos eiga	38
9 pav. Eksperimentinių polimerinių plėvelių storio vienodumo paviršiaus atsako diagrama	41
10 pav. Eksperimentinių polimerinių plėvelių drėgmės kiekio paviršiaus atsako diagrama	42
11 pav. Eksperimentinių polimerinių plėvelių tirpimo trukmės paviršiaus atsako diagrama	43
12 pav. Eksperimentinių polimerinių plėvelių lipnumo paviršiaus atsako diagrama	44
13 pav. Eksperimentinių polimerinių plėvelių a) plyšimo jėgos ir b) atstumo iki plyšimo momento paviršiaus atsako diagramos	45
14 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu masių palyginimas	48
15 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu storių palyginimas	49
16 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu drėgmės kiekio palyginimas	50
17 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu <i>in vitro</i> tirpimo trukmės palyginimas	50
18 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu lipnumo palyginimas	51
19 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu plyšimo jėgos palyginimas	52
20 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu atstumo iki plyšimo momento palyginimas.....	53
21 pav. Dekspantenolio <i>in vitro</i> atpalaidavimo profilis iš polimerinių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių: a) suminis atpalaiduotas dekspantenolio kiekis (%) ir b) suminis dekspantenolio srautas (mg/cm ²).....	54

Santrumpų sąrašas

HPMC – hidroksipropilmetilceliuliozė;

PEO – polietileno oksidas;

PG – propilenglikolis;

SN – standartinis nuokrypis;

SSN – santykinis standartinis nuokrypis;

UESC – ultraefektyvioji skysčių chromatografija.

Įvadas

Įprastų geriamųjų farmacinių formų vartojimas peroraliniu būdu išskiriamas kaip neinvazinis, plačiausiai naudojamas ir daugumos pacientų atžvilgiu patogiausias vaistų vartojimo būdas [97, 126]. Nepaisant to, tablečių ir kapsulių vartojimas, kai kuriose tikslinėse pacientų grupėse dažnai siejamas su fiziologinių sutrikimų ar psichologinių baimių sukeltomis rijimo problemomis [20]. Žinoma, kad 30–40 % geriatrinių pacientų, dėl senėjimo procesui būdingų struktūrinių ir funkcinių rijimo dinamikos pokyčių bei didesnio neurodegeneracinių Parkinsono ar Alzheimerio ligų dažnumo, susiduria su disfagijos sutrikimu [29, 108]. Dėl šios priežasties, įprastos peroraliai vartojamos kietos vaistų formos ne visada gali būti tinkamiausias pasirinkimas senyvo amžiaus pacientams [126].

Taip pat išskiriama, kad jaunesni nei penkerių metų amžiaus vaikai negeba saugiai nuryti tablečių ar kapsulių [75], o vyresnio amžiaus vaikų grupėje, kietų vaistų formų vartojimą apriboja jų nurijimo baimė [36]. Be to, šios grupės pacientams būdingas mažesnių dozių poreikis, dėl kurio gali prireikti dalyti kietą vaisto formą į mažesnes dalis, o tai gali turėti neigiamos įtakos modifikuoto atpalaidavimo vaistų biofarmacinių savybių pokyčiams ir terapiniam veiksmingumui [75, 121]. Kaip galimas alternatyvus sprendimas šioms pacientų grupėms galėtų būti skystų preparatų, tokių kaip tirpalų, sirupų, suspensijų ar emulsijų, skyrimas, tačiau šių vaistų formų vartojimas susijęs su dozės matavimo poreikiu ir galimomis netikslaus dozavimo problemomis [94]. Tai dar labiau pabrėžia alternatyvios peroraliai vartojamos farmacinės formos, kurią būtų galima dozuoti tinkamai, poreikį.

Be to, kai kurių *per os* vartojamų vaistinių medžiagų biologinį pasisavinimą ir gebėjimą pasiekti terapinę koncentraciją įprastu geriamuoju būdu gali riboti jų aktyvus priešsisteminių metabolizmo pobūdis ir fermentinės ar rūgštinės virškinamojo trakto aplinkos poveikis [6, 47, 92]. Atsižvelgiant į visa tai, polimerinių burnos plėvelių, kaip alternatyvos įprastoms geriamosioms vaistų formoms, kūrimas ir vystymas yra potencialus būdas ne tik išspręsti pagrindinius peroraliai vartojamų vaistinių medžiagų apribojimus, bet ir palengvinti vaistų dozavimo priimtinumą minėtų grupių pacientų atžvilgiu, suderinant kietoms vaisto formoms būdingą dozės tikslumą bei skystoms farmacinėms formoms būdingą vartojimo paprastumą [20].

Vienas svarbiausių reikalavimų, lemiantis tolesnį šio tipo polimerinės farmacinės formos efektyvumą, yra tinkamas plėvelės matricą sudarančių polimerinių medžiagų parinkimas ir jų kompozicijų sumodeliavimas. Šiuo požiūriu, statistinis eksperimentinio planavimo ir optimizavimo metodas įgyja svarbų vaidmenį modeliuojant bei prognozuojant optimalias polimerinių plėvelių sudėtis [87]. Polimerinių plėvelių vystymo srityje, dažnai naudojami skirtingų polimerų mišiniai ir (arba) derinamas to paties tipo skirtingų molekulinė masių polimeras, norint pagerinti bendras polimerinės matricos charakteristikas [45, 85]. Siekiant pritaikyti arba maksimaliai padidinti plėvelę formuojančių komponentų suteikiamas savybes, šiame tyrime derinti du polimerai: hidroksipropilmetilceliuliozė ir polietileno oksidas.

Hidroksipropilmetilceliuliozė – nejoninis, pusiau sintetinis celiuliozės darinys, dėl puikaus plėvelės formavimo ir jai suteikiamų mechaninių bei adhezinių savybių, inertiškumo ir gero biologinio suderinamumo, ji išskiriama kaip dažniausiai naudojama polimerinė medžiaga plėvelių gamyboje [7, 86, 116]. Polietileno oksidas – sintetinis polimeras, kurio suteikiamos savybės priklauso nuo molekulinės masės: mažos molekulinės masės polietileno oksidas geba greitai ištirpti ir užtikrinti tinkamas plėvelės matricos tirpimo charakteristikas bei greitesnį vaisto atpalaidavimą [84, 109], o didesnė šio polimero molekulinė masė suteikia plėvelei geresnes mechanines ir adhezinės savy-

bes [11, 86]. Šios polimerinės medžiagos gali būti suderinamos kombinacijoje, susidarant vandens ryšio sąveikai tarp hidroksipropilmetilceliuliozės hidroksilo grupės ir polietileno oksido eterinės grupės deguonies [11, 35, 54].

Atsižvelgiant į šių polimerų mišinio derinimo naudą bendrosioms polimerinės matricos charakteristikoms, yra aktualu sumodeliuoti kokybės reikalavimus atitinkančias hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio burnos plėveles, o įterpus veikliąją modelinę medžiagą – dekspantenolį, kuris yra alkoholių grupės pantoteno rūgšties analogas (provitamins B5), prognozuoti veikliosios medžiagos atpalaidavimą iš tokio tipo polimerinės sistemos.

Darbo tikslas: sumodeliuoti hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio burnos plėveles, optimizuoti jų sudėtį ir atlikti šių plėvelių fizikinių, mechaninių savybių ir biofarmacinį vertinimą.

Darbo uždaviniai:

1. sumodeliuoti eksperimentinių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių sudėtis, taikant eksperimentinį planavimą, ir įvertinti šių plėvelių fizikines ir mechanines savybes;
2. optimizuoti eksperimentinių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių sudėtį pagal pasirinktus atrankos kriterijus;
3. įvertinti eksperimentinių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių su dekspantenoliu fizikines ir mechanines savybes;
4. įvertinti *in vitro* dekspantenolio atpalaidavimą iš eksperimentinių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Vaistų vartojimo per burnos gleivinę farmakologiniai aspektai ir pranašumai

Kietų geriamųjų farmacinių formų (tablečių, kapsulių) vartojimas peroraliniu būdu yra plačiausiai naudojamas ir pacientų atžvilgiu patogiausias vaistų vartojimo būdas [7, 24]. Tačiau nepaisant daugelio pranašumų, susijusių su šiuo vaistinių medžiagų tiekimo į organizmą būdu, jis susiduria ir su didele dalimi apribojimų. Daugelio veiklių medžiagų aktyvus priešsisteminio metabolizmo pobūdis yra vienas pagrindinių biologinių pasisavinimą ribojančių veiksnių. Taip pat tokie tradiciniu vartojimo būdu tiekiami geriamieji vaistai yra jautrūs fermentinės ar rūgštinės aplinkos bei maisto poveikiui virškinamajame trakte [114]. Dėl tokių priežasčių gali būti apribojamas kai kurių vaistų gebėjimas pasiekti terapinį lygį įprastu geriamuoju būdu [32]. Todėl pastaruoju metu vis didesnis dėmesys skiriamas tradicinio peroralinio vaistų vartojimo būdo alternatyvoms. Šiuo požiūriu, vaistinių medžiagų patekimas per burnos gleivinę yra potencialus būdas išspręsti pagrindinius peroraliai vartojamų vaistų apribojimus [17, 51]. Lyginant su įprastiniais vaistų vartojimo būdais, vaistų vartojimas per burnos gleivinę išsiskiria gausia kraujotaka, greita vaisto veikimo pradžia, priešsisteminio metabolizmo ir maisto poveikio išvengimu, taigi ir didesniu kai kurių vaistų biologiniu pasisavinimu bei patogiu vartojimu [47, 103, 105].

Poliežuvinis (angl. *sublingual*) ir žandinis (angl. *buccal*) yra dažniausiai naudojami vaistų tiekimo būdai burnos ertmėje ir gali būti pritaikomi vietinėms ar sisteminėms ligoms gydyti. Atsižvelgiant į gana didelę kraujotaką burnos ertmėje, šiuo būdu vartojami vaistai gali būti tiesiogiai absorbuojami į sisteminę kraujotaką ir pradėti greitai veikti [46]. Todėl vaistų vartojimas per burnos gleivinę yra naudingas mažo biologinio pasisavinimo vaistams, kurių kepenų klirensas yra didelis arba jie pasižymi prastu stabilumu ir yra suskaidomi virškinamajame trakte [51]. Be to, vaistų tiekimas per burnos gleivinę yra alternatyva, kai tradicinį peroralinį vaistų vartojimą apriboja disfagija, dažnai būdinga geriatriiniams pacientams, kuriems sunku nuryti įprastas geriamąsias vaisto formas, tokias kaip tabletės ar kapsulės [29]. Kitos grupės, kurioms gali kilti problemų vartojant įprastas geriamąsias dozavimo formas, yra pediatriiniai ar Parkinsono, gleivinių uždegiminėmis ligomis sergantys, vėmimą patiriantys pacientai [1, 4, 117]. Tokia dozavimo forma taip pat gali būti skiriama sąmonės netekusiems pacientams, kaip mažiau invazinė alternatyva įprastiniam parenteriniam vartojimo būdai [118].

Burnos gleivinės preparatai, vartojami poliežuviniu ir žandiniu būdu, įprastai gaminami kaip kietos dozavimo formos, tokios kaip tabletės, pastilės, pleistrai, plėvelės, bei skystos dozavimo formos, pavyzdžiui, tirpalai, purškalai ir lašai, ir pusiau kietos dozavimo formos, tokios kaip burnos gleivinės geliai, tepalai, pastos [46, 81, 107]. Vienas pagrindinių šių tipinių burnos gleivinės sistemų trūkumų yra prastas dozuotės sulaikymas burnos ertmėje, dėl kurio gaunamas neoptimalus terapinis poveikis [26]. Tais atvejais, kai didesnis vaisto kiekis yra nuplaunamas seilių į virškinimo traktą, taikomi tokie patys apribojimai kaip ir įprastoms peroraliai vartojamoms vaistų dozavimo sistemoms [50].

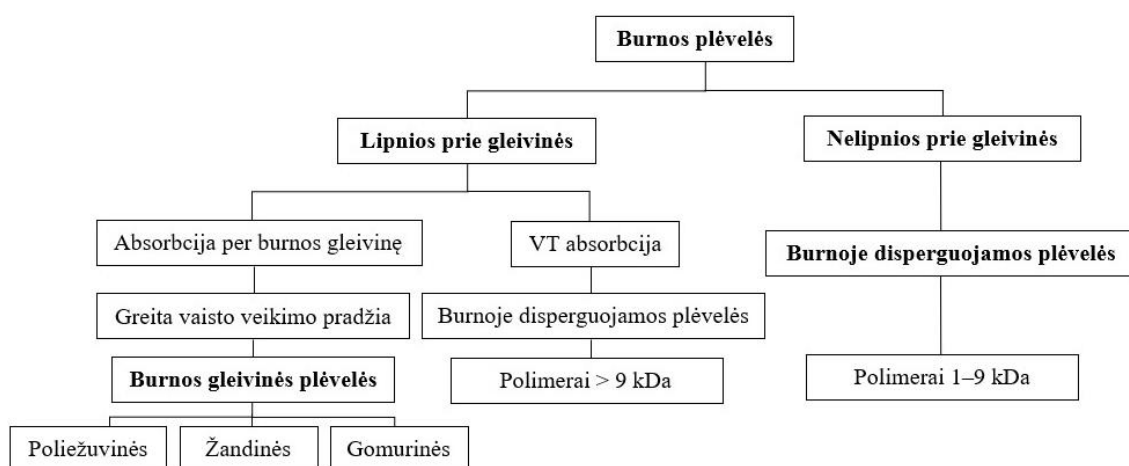
Todėl šiuo atžvilgiu pirmenybė teikiama lipniosioms burnos gleivinės dozavimo formoms, kurios gali sudaryti glaudų kontaktą su gleivine ir tokiu būdu užtikrinti žymiai ilgesnį sulaikymo laiką absorbcijos vietoje [7]. Iš šių adhezinio pobūdžio farmacinių formų, dėl lankstumo, pakankamo tvirtumo, kad atlaikytų pažeidimus, atsirandančius dėl mechaninių judesių burnoje, patogaus vartojimo, didesnio paviršiaus ploto, palengvinančio greitą hidrataciją, absorbciją ir vaisto patekimą į sisteminę kraujotaką bei gana paprasto technologinio gamybos proceso, išskiriama polimerinių burnos plėvelių farmacinė forma [32, 81, 105].

Pagrindiniai šios farmacinės formos pranašumai: mažas plėvelės dydis ir storis, priešsisteminio metabolizmo poveikio arba vaistų skilimo skrandyje išvengimas, sisteminis arba vietinis poveikis, greita vaistų absorbcija, dėl gausios kraujotakos burnos ertmėje, universalumas atpalaiduojant vaistą į burnos ertmę arba burnos gleivinę, lengvas dozuotės pašalinimas kritiniu atveju bei galimas prailgintas vaisto atpalaidavimas. Šios burnos plėvelės gali užtikrinti tikslų vaisto dozavimą skystų preparatų ir gelių, kremų ar tepalų atžvilgiu, kuriuos lengvai nuplauna seilės ir gali užtikrinti patogesnį vartojimą, palyginti su žandinėmis tabletėmis [77]. Šiuo požiūriu, vaistinių medžiagų tiekimas į organizmą iš polimerinių burnos plėvelių yra potencialus būdas, norint suderinti kietoms vaisto formoms būdingą dozės tikslumą ir skystoms dozavimo formoms būdingą vartojimo paprastumą [20]. Burnos plėvelės dydžio koregavimas taip pat leidžia užtikrinti lankstų dozavimą, tenkinant individualius dozės poreikius [83].

1.2. Polimerinių plėvelių apibūdinimas ir klasifikacija

Per pastaruosius kelis dešimtmečius polimerai yra plačiai naudojami kaip farmacinės pagalbinės medžiagos, iš esmės, dėl didelio šių medžiagų funkcionališkumo, kuriant farmacines vaistų tiekimo sistemas [24]. Polimerai plačiai naudojami ne tik kaip pagalbinės medžiagos, sudarančios tablečių dangas ar jų matricos sluoksnius, skirtus apsaugoti vaistą nuo aplinkos veiksnių poveikio ar kontroliuoti veikliosios medžiagos išsiskyrimo profilį, bet ir sudarant atskiras plėvelės pavidalo polimerines vaistų dozavimo formas [13].

Polimerinės plėvelės, apibūdinamos kaip kietos farmacinės formos, įprastai sudarytos iš biologiškai skaidžių hidrofilinių polimerų ir dažniausiai skiriamos transmukoziniu arba transderminiu būdu [41]. Technologiniu požiūriu šios plėvelės yra polimerinės veikliosios medžiagos nešiklio matricos, pagamintos naudojant plėvelę formuojančias ir (arba) adhezinėmis savybėmis pasižyminčias polimerines medžiagas, į kurias įterpta veikliosios medžiagos (-ų) dalis [117]. Ši vaistų tiekimo sistema gali būti naudojama tiek sisteminiam, tiek vietiniam veikimui, keliais skirtingais būdais, pavyzdžiui, per burnos, žando ar poliežuvinės srities gleivines [58], dantenu kišenę [38], per akių biologinius barjerus [123] bei gaminant transderminius polimerinio pagrindo plėvelių preparatus, skirtus vaistams pernešti per odą [21].



1 pav. Polimerinių burnos plėvelių klasifikacija. Adaptuota pagal [67]

Išskiriama, kad tarp burnos gleivinės vaistų dozavimo sistemų polimerinės plėvelės yra bene perspektyviausios sisteminio arba vietinio veikimo vaistų dozavimo formos [93, 100]. Burnos gleivinės preparatai įprastai klasifikuojami pagal jų gebą prilipti prie gleivinės audinio. 1 paveiksle

pateikta polimerinių burnos plėvelių klasifikavimo schema. Plėvelės, skirtos vartoti per burnos gleivinę, šalia kitų kietų ar pusiau kietų preparatų apibūdinamos Europos farmakopėjoje „Burnos gleivinės preparatai“ monografijoje ir skirstomos į du pagrindinius tipus: burnoje disperguojamas (angl. *orodispersible film*, sutr. ODF) ir lipnias žandines (angl. *mucoadhesive buccal films*, sutr. MBF) burnos gleivinės plėveles [31]. Pagrindiniai burnoje disperguojamųjų ir žandinių plėvelių skirtumas yra taikymo sritis: pirmoji yra skirta greitam suirimui po įdėjimo į burnos ertmę, o lipnioji žandinė plėvelė yra tvirtinama ant gleivinės ir gali ištirpti arba taip pat gali būti nuolatinė, kurią po vaistinės medžiagos atpalaidavimo reikia pašalinti. Tokiomis ypatybėmis pasižyminti žandinė plėvelė, dar vadinama burnos pleistru (angl. *oral patches*) [96].

Iš plėvelės atpalaiduotas vaistas absorbuojamas per gleivinę arba virškinimo traktą, priklausomai nuo plėvelės savybių [7]. Remiantis Europos farmakopėja, burnoje disperguojamos plėvelės apibrėžiamos kaip „vieno arba kelių sluoksnių tinkamų medžiagų lakštai, dedami į burną, kur jie greitai išsisklaido“ [31]. Šio tipo plėvelės apibūdinamos kaip itin plonos (50–150 μm), lanksčios, hidrofilinės polimerinės sistemos, dažniausiai skirtos vartoti dedant jas ant liežuvio ir kurios po kontakto su seilėmis akimirksniu hidratuoja bei greitai suyra ir ištirpsta, tokiu būdu sparčiai atpalaiduodamos veikliąją medžiagą iš polimerinio nešiklio [23, 42]. Kadangi Europos farmakopėjoje nepateikiami konkretūs burnoje disperguojamų plėvelių suirimo laiko reikalavimai, todėl praktikoje dažnai orientuojamasi į burnoje disperguojamų tablečių suirimo laiko ribas. Standartiškai burnoje disperguojamos plėvelės turėtų suirti nuo 30 sek. iki 3 minučių [34, 95, 99, 103], nors įprastai dažniausiai stebimas šių plėvelių suirimo laikas yra nuo 10 iki 60 sekundžių [20].

Nors ir nedidelė kai kurių vaistinių medžiagų dalis, dėl didelės kraujagyslių sistemos burnos ertmėje, gali būti absorbuojama per burnos gleivinę dar prieš vaistą nurijant ir jam patenkant į skrandį [64], tačiau tai nėra pagrindinė greitai tirpstančių burnos plėvelių paskirtis [10]. Visgi didžioji vaisto dalis, atpalaiduoto iš šio tipo plėvelės, daugiausia nuryjama su seilėmis ir yra rezorbuojama per virškinimo traktą [45]. Dėl, palyginti, trumpo tokios plėvelės buvimo burnos ertmėje laiko, dažniausiai šio tipo polimerinės vaistų dozuotės yra naudojamos sisteminiams sutrikimams gydyti [116] ir yra skirtos greitam terapiniam poveikiui pasiekti [70].

Lipniosios plėvelės skiriasi nuo burnoje disperguojamųjų vartojimo sritimi burnos ertmėje, geba ilgiau išlikti prisitvirtinusios prie absorbcijos vietos ir yra skirtos vaistinių medžiagų absorbcijai per burnos gleivinę [7, 10]. Lipniosios gleivinės plėvelės apibrėžiamos kaip vienasluoksnės arba daugiasluoksnės farmacinės formos, paprastai sudarytos iš hidrofilinių polimerų, kurie sudrėkinti seilėmis sudaro hidrogelį, leidžiantį prisitvirtinti dozuotei prie tikslinės vietos burnos ertmėje [31]. Šio tipo polimerinės plėvelės paprastai yra skirtos prisitvirtinti prie žando gleivinės, bet taip pat gali būti taikomos gomurio ar poliežuvinėje burnos ertmės srityse [45]. Nors žandinės srities gleivinės pralaidumas vaistui yra mažesnis, palyginti su poliežuvine gleivine, mažesnę pralaidumą gali kompensuoti ilgesnis dozuotės išsilaikymas absorbcijos vietoje. Vertinant šiuo aspektu, žandinė burnos gleivinė suteikia didesnę paviršiaus ir lygiųjų raumenų plotą, santykinai nejudrią gleivinę su gausia ir greita kraujotaka, todėl tinka vartoti absorbcijos vietoje išsilaikančias polimerines dozavimo formas [87].

Vaistinės medžiagos, įterptos į žandines lipnias plėveles, gali būti absorbuojamos tiesiogiai per žando gleivinę ir patekti į sisteminę kraujotaką, sukeldamos sisteminį terapinį poveikį. Dėl šios priežasties lipniosios burnos gleivinės farmacinės formos yra plačiai kuriamos, siekiant pagerinti kai kurių vaistinių medžiagų biologinį pasisavinimą [56]. Tokios polimerinės dozuotės gali užtikrinti glaudų

kontaktą tarp farmacinės sistemos ir audinio, todėl vietinėje srityje gali susidaryti didelė vaisto koncentracija ir jo srautas [91]. Dėl šios priežasties, lipniosios plėvelės taip pat plačiai naudojamos esant vietiniams burnos ertmės sutrikimams, išskiriant jų pranašumą prieš įprastus burnos gleivinės preparatus, nes tokios dozuotės ilgiau išsilaiko burnoje, todėl nėra lengvai nuplaunamos seilėmis [33]. Lipnios burnos gleivinės plėvelės gali būti pritaikomos vietiniams sutrikimams gydyti, tokiems kaip burnos uždegiminės ligos (mukozitas) [1], burnos ertmės piktybinės ligos [55] arba vietinei anestezijai pasiekti [96].

Žandinės plėvelės, priklausomai nuo tikslo, gali būti kuriamos kaip greito atpalaidavimo arba pailginto atpalaidavimo sistemos [56]. Šios plėvelės gali ištirpti, bet gali būti skirtos ir nuolatiniam vaisto tiekimui, kai yra sudarytos iš lėtai irstančios / tirpstančios ar netirpios medžiagos, kurią reikia pašalinti po vaisto atpalaidavimo. Šiam tikslui kuriamos vienasluoksnės arba daugiasluoksnės plėvelės, užtikrinančios vienakryptį vaisto atpalaidavimą. Vienasluoksnės žandinės plėvelės gali būti gaminamos taip, kad prilipusios prie gleivinės laiku bėgant eroduotų, todėl gali būti vertinamos kaip tradicinės burnoje disperguojamos greitai tirpstančios vaistų tiekimo sistemos, kurios geba ilgiau išsilaikyti vartojimo vietoje [7]. Daugiasluoksnės burnos plėvelės susideda iš prie gleivinės lipnaus sluoksnio, kuriame ištirpinamas vaistas ir apsauginio dengiančio sluoksnio, kuris apsaugo vaistą nuo burnos ertmės, kad būtų pasiektas vienakryptis vaisto atpalaidavimas į burnos gleivinę, sumažinant vaisto praradimą dėl jo nurijimo [4]. Kelių sluoksnių polimerinių plėvelių idėja gali būti taikoma, norint įterpti skirtingas vaistines medžiagas, padidinti veikliosios medžiagos kiekį plėvelėje ar pasiekti norimas plėvelės tirpimo charakteristikas, veikliosios medžiagos atpalaidavimo profilį bei priklausomai nuo polimero, naudojamo plėvelei formuoti, užtikrinti šio tipo farmacinės formos sukibimą su gleivine [40, 98, 120].

Pagrindinis polimerinių plėvelių trūkumas yra palyginti maža veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) dozė, kurią galima įterpti ribotame plėvelės plote. Rinkoje esančių polimerinių burnos plėvelės preparatų dozė yra nuo 0,3 mg iki 100 mg, todėl jų naudojimas apsiriboja stipriai veikiančiais ar mažų dozių vaistais [42]. Tačiau daugiasluoksnių plėvelių kūrimas, naudojant pažangias technologijas, tokias kaip 3D spausdinimą, gali išspręsti šį apribojimą [52].

1.3. Polimerinių plėvelių gamybos technologijos ir kokybės kontrolės parametrai

Burnoje disperguojamos arba lipniosios polimerinės plėvelės gali būti gaminamos keliais metodais, tačiau pagrindinis šių skirtingų gamybos technologijų tikslas yra užtikrinti tolygių ir vienodų plėvelių gavimą. Vienos iš plačiausiai naudojamų, tradicinių gamybos technologijų yra tirpalo liejimo (angl. *solvent casting*) metodas ir karšto lydalo ekstruzija (angl. *hot-melt extrusion*) [64]. Karšto lydalo ekstruzija yra alternatyvus pramoninis plėvelių gamybos metodas, leidžiantis išvengti tirpiklių naudojimo gaminant amorfinę kietą dispersiją (angl. *amorphous solid dispersion*) ir taip pagerinti blogai vandenyje tirpių vaistų tirpumą bei biologinį pasisavinimą [127]. Ekstruzijos metodas pasižymi tam tikrai pranašumais, palyginti su plėvelių gamyba tirpalo liejimo būdu. Tai tirpiklių ir džiovavimo etapo nereikalaujantis plėvelių gamybos procesas [45]. Kadangi veiklioji medžiaga ir polimerai yra veikiami aukštoje temperatūroje, todėl tai apriboja termiškai nestabilių vaistų ir nešiklių sudarančių polimerinių ar pagalbinių medžiagų naudojimą [127]. Karšto lydalo ekstruzijos metodas gali būti tinkamas ilgalaikio atpalaidavimo plėvelėms ar pleistrams gaminti, tačiau taikant šią technologiją, sunku pasiekti mažą burnoje disperguojamų plėvelių storį ir trumpą jų suirimo laiką [45].

Be anksčiau minėtų tradicinių polimerinių plėvelių gamybos būdų, šiandien vis didesnis dėmesys skiriamas šiuolaikiniams polimerinių plėvelių gamybos metodams, pagrįstiems 3D spausdinimo (angl. *3D printing*) [56], elektrinio verpimo (angl. *electrospinning*) technologijomis [16]. Tokie inovatyvūs gamybos metodai leidžia išvengti liejimo proceso apribojimų, sumažinti gamybos proceso laiko sąnaudas ir pagerinti plėvelių mechanines charakteristikas [50]. Taikant 3D spausdinimo metodus, galima sukurti preparatą, pritaikytą individualiam dozavimui, pasižymintį skirtingais vaisto atpalaidavimo profiliais, veikliosios medžiagos kiekiu ar dozuotės forma ir dydžiu [52]. Kitas universalus polimerinių plėvelių gamybos metodas, pagrįstas elektrinio verpimo technika. Ši gamybos technologija yra perspektyvi alternatyva plėvelių gamybai tirpalo liejimo būdu, nes nanopluosto pagrindu pagamintos burnos plėvelės pasižymi puikiu mechaniniu stiprumu, didesniu lankstumu, išvengiant plastifikatorių naudojimo, labai porėta struktūra ir didesniu paviršiaus plotu, o tai pagerina blogai tirpių vaistų tirpumą ir padidina vaisto atpalaidavimo greitį [16].

Plėvelių gamybos metodas tirpalo liejimo būdu yra pagrindinis, plačiausiai taikomas ir literatūroje aprašomas polimerinių plėvelių gamybos metodas. Tai daugiausia lemia mažos gamybos sąnaudos, technologinio proceso paprastumas, papildomos įrangos nebūtinumas ir lengvas pritaikomumas tiek laboratoriniu, tiek pramoniniu mastu [79]. Plėvelių gamybos tirpalo liejimo būdu etapai apibendrinti 1 lentelėje. Technologinį procesą sudaro homogeninio tirpalo ar suspensijos paruošimas ištirpinant ar suspenduojant plėvelę sudarančius komponentus (polimerus, plastifikatorių, vaistinę medžiagą ir kitas pagalbines medžiagas) atitinkamame tirpiklyje. Dažniausiai naudojamas tirpiklis yra vanduo, etanolis arba vandens ir organinių tirpiklių mišinys [45, 50, 98]. Organinių tirpiklių naudojimas gali pagerinti vaisto tirpumą ir sutrumpinti džiovavimo laiką, tačiau organinių tirpiklių naudojimą riboja didelio jų likutinio kiekio rizika, o tai gali sukelti polimerinės matricos struktūrinius pokyčius, nepageidaujamas sąveikas su veikliąja medžiaga [43].

Gautas tirpalas arba suspensija deaeruojami ir liejami ant inertiško, lygaus paviršiaus, įprastai stiklo, politetrafluoretileno ar polipropileno formos [79]. Plėvelė turi pakankamai sukibti su formavimo paviršiumi, tačiau proceso pabaigoje ji turi būti lengvai nuimama. Išlietas tirpalas ar suspensija džiovinami tinkamoje temperatūroje, kad išgaruotų tirpiklis ir susidarytų pastovaus storio plėvelė, užtikrinanti vaisto kiekio vienodumą [58]. Susiformavusi polimerinė plėvelė nulupama nuo formos ir supjaustoma į reikiamo dydžio dozavimo vienetus, atsižvelgiant į tai, kad būtų užtikrinta ekvivalentiška dozė kiekviename plėvelės dozavimo vienetu [79].

Plėvelių gaminimas tirpalo liejimo būdu pasižymi keletu pranašumų. Taikant tirpalo liejimo technologiją galima pasiekti plėvelės džiovavimo procesą, nesukeliant mechaninio ar terminio streso. Todėl šis gamybos metodas tinka karščio poveikiui jautrioms vaistinėms medžiagoms, dėl gana žemos temperatūros, naudojamos tirpikliui išgarinti, palyginti su ekstruzijos metodu [64]. Be to, liejimo metodas gali užtikrinti tolygų plėvelės storio pasiskirstymą [105]. Tačiau siekiant užtikrinti gamybos proceso sklandumą, reikia atsižvelgti į kritinius parametrus, turinčius įtakos galutinei preparato kokybei, o ypač plėvelių vienodumui [43].

Pagrindiniai veiksniai, turintys įtakos galutinio preparato kokybei, pateikti 1 lentelėje. Veikliosios medžiagos fizikinės ir cheminės savybės vaidina lemiamą vaidmenį renkantis tinkamą tirpiklį. Reikėtų atsižvelgti į vaisto suderinamumą su tirpikliais, kitomis plėvelę formuojančiomis pagalbinėmis medžiagomis, pasirinkto vaisto polimorfiškumą ir jautrumą temperatūros poveikiui [49]. Siekiant nustatyti plėvelę sudarančių komponentų suderinamumą ir galimas chemines sąveikas, tarp vaistinės ir kitų plėvelės matricą sudarančių medžiagų, yra atliekama Furje transformacijos infrarau-

donujų spindulių spektroskopija ir diferencinės skenuojančios kolorimetrijos bei termogravimetrinė analizės. Plėvelių paviršiaus morfologija ir vaistinės medžiagos pasiskirstymo vienodumas gali būti tiriamas atliekant skenuojančios elektroninės mikroskopijos analizę [105, 106].

Pagrindinės problemos, susijusios su gamybos procesu ir partijų kintamumu, yra oro burbulų susiformavimas tirpale ir nepakankamas masės arba vaisto kiekio vienodumas, kuris dažnai atsiranda dėl netinkamo liejamo tirpalo klampumo, susijusio su geru masės pasisklidimu liejimo metu [15]. Siekiant užtikrinti vienodą plėvelių storį, morfologiją, džiūvimo greitį ir įterpto vaisto kiekio vienodumą, būtina užtikrinti tinkamas polimerinio tirpalo reologines savybes [43]. Liejamo tirpalo, suspensijos ar emulsijos homogeniškumas turi būti užtikrintas viso liejimo proceso metu [45]. Kai tirpalo klampumas mažas, jis tampa per skystas, todėl netinkamas liejimui, o per didelis liejamo tirpalo klampumas lemia oro burbulų susiformavimą, kuris turi įtakos plėvelės tolygumui ir vaistinės medžiagos kiekio vienodumui [34]. Norint gauti vienodų savybių plėvelės, būtina sąlyga yra oro burbulų, patekusių į liejamą tirpalą, pašalinimas, nuolat maišant ir naudojant vakuumą [122].

1 lentelė. Gamybos tirpalo liejimo būdu etapai ir kokybės kontrolės parametrai. Adaptuota pagal [58]

Etapas	Kritinis parametras
Tirpiklio sistemos pasirinkimas	<ul style="list-style-type: none"> • Vaisto ir polimero tirpumas • Vaisto ir polimerų suderinamumas tirpiklių sistemoje
Polimerinio tirpalo / suspensijos paruošimas (2–2,5 val.)	<ul style="list-style-type: none"> • Polimerinio tirpalo / suspensijos klampa • Vaisto ir polimero maišomumas • Temperatūra maišant
Polimerinio tirpalo / suspensijos deaeracija (1 val.)	<ul style="list-style-type: none"> • Oro burbulų susiformavimas tirpale
Polimerinio tirpalo / suspensijos liejimas	<ul style="list-style-type: none"> • Tirpalo / suspensijos klampa
Liejamo tirpalo / suspensijos džiovinimas (40–50 °C; 24 val.)	<ul style="list-style-type: none"> • Džiovinimo temperatūra • Džiovinimo laikas • Drėgmės kontrolė
Paruoštos plėvelės atskyrimas nuo formos, pjaustymas ir laikymas	<ul style="list-style-type: none"> • Pakuotės parinkimas • Drėgmės kontrolė

Kitas veiksnys, reikalaujantis griežtos kontrolės, yra temperatūra [34]. Norint išlaikyti tirpalo klampumą ir išvengti galimo vaisto jautrumo temperatūrai, reikalingos kontroliuojamos temperatūros sąlygos. Džiūvimo metu svarbu išvengti vadinamojo „bangavimo“ efekto (nelygios plėvelės susidarymo) [119]. Patekę į karštą sausą orą, tirpikliai gali iš karto išgaruoti, palikdami ploną sausą polimerinės plėvelės paviršių. Tai užsandarina tirpalo paviršių ir trukdo tolesniam tirpiklio garavimui. Padidinus temperatūrą, garų slėgis toliau didėja, kol plėvelės paviršius plyšta, todėl gaunamas nelygus plėvelės paviršius [45]. Taip pat svarbu kontroliuoti ir džiovinimo pabaigos tašką, kuris turi įtakos likutiniam vandens ir organinių tirpiklių kiekiui plėvelėje [119].

Tam tikras likutinis vandens kiekis plėvelėje leidžia gauti lanksčias plėveles [45], tačiau dėl didelio drėgmės kiekio gali pakisti plėvelių mechaninės savybės ir galutinio preparato stabilumas [34]. Dėl šių priežasčių, pakuotės parinkimas yra ne mažiau svarbus plėvelių technologinio proceso parametras. Pakuotė turi būti pakankamai atspari mechaniniam poveikiui ir tinkamai apsaugoti plėvelę nuo išorinių veiksnių, tokių kaip temperatūra ir drėgmė, poveikio [64].

1.4. Plėvelių gamybai naudojamos pagalbinės medžiagos ir jų pritaikymo galimybės

Gaminant plėveles, kaip polimerines vaistinių medžiagų atpalaidavimo sistemas, į jų sudėtį gali būti įtraukiami įvairūs komponentai. Į polimerinių plėvelių sudėtį įtraukiamos pagrindinės pagalbinės medžiagos ir įprastinės jų dalys plėvelių kompozicijoje yra [8, 124]:

- veiklioji (-iosios) medžiaga (-os) (1–30 % plėvelės masės);
- vandenyje tirpus plėvelę formuojantis polimeras (40–50 % plėvelės masės);
- plastifikatorius (0–20 % polimero masės);
- kitos pagalbinės medžiagos (saldikliai, kvapiosios medžiagos, dažikliai ir kitos).

Svarbiausios pagalbinės medžiagos plėvelių gamyboje yra polimerai, sudarantys šių farmacinių formų pagrindą. Naudojami polimerai turi tinkamai atlikti numatytas burnos plėvelių funkcijas, greitai ištirpdami ir atpalaiduodami veikliąją medžiagą arba prisitvirtindami prie gleivinės pageidaujamoje vartojimo vietoje ir veikliąją medžiagą išskirdami kontroliuojamu būdu per ilgesnį laiką [43]. Plėvelę formuojančių polimerinių medžiagų dalis plėvelės sudėtyje turėtų sudaryti apie 40–50 % plėvelės masės [109]. Tinkamas polimero tipo ir jo kiekio kompozicijoje pasirinkimas yra pagrindinis veiksnys, prisidedantis prie sėkmingo plėvelės matricos formavimo ir yra kritinis parametras, lemiantis polimerinės matricos mechanines savybes, tirpimo charakteristikas, vaistinės medžiagos atpalaidavimo profilį ir tolygų jos pasiskirstymą polimerinėje plėvelėje [29, 30, 58, 86].

Plėvelių gamyboje naudojami įvairūs natūralūs ir sintetiniai ar pusiau sintetiniai polimerai. Šios plėvelės matricą formuojančios polimerinės medžiagos taip pat gali būti vandenyje tirpios ar netirpios, o pagal jų joninę prigimtį anijoninės, katijoninės ar nejoninės [5, 10]. Burnos plėveles formuojančios polimerinės medžiagos, dažniausiai hidrofiliinės makromolekulės, turinčios daug vandenilinius ryšius sudarančių grupių. Pagrindinė priežastis, dėl kurios burnos plėvelių gamybai pasirenkami hidrofiliiniai plėvelę formuojantys polimerai, yra burnos ertmės aplinka, kurioje gausu vandens [10, 86]. Toks polimerų, formuojančių plėvelės matricą, hidrofiliinis pobūdis lemia greitą polimerinės plėvelės hidrataciją ir spartesnę veikliosios medžiagos atpalaidavimą [86]. Be to, atsižvelgiant į sąveikos pobūdį, plėvelių gamybai naudojami polimerai gali būti su gleivine nespecifiinę sąveiką sudarantys, pavyzdžiui, celiuliozės dariniai, tokie kaip hidroksipropilmetilceliuliozė, arba specifiškai prie tam tikrų gleivinės receptorių, paviršinių angliavandenių ar baltymų besijungiantys, tarp kurių daugiausia yra tiolio funkcines grupes turintys polimerai [5].

Burnos plėvelėms gaminti naudojami polimerai turi atitikti tam tikrus reikalavimus. Vieni iš svarbiausių reikalavimų plėvelę formuojančioms medžiagoms: jos turi būti netoksiškos, fiziologiškai suderinamos, nedirginančios, organoleptiškai inertiškos ir tinkamo grynumo laipsnio, kad neturėtų išsiplaunančių priemaišų [37, 43]. Tinkamas plėvelės charakteristikas galima pasiekti koreguojant polimero tipą ar kiekį plėvelės sudėtyje [10]. Polimerinių medžiagų atrankos kriterijai yra pagrįsti jų fizikinėmis ir cheminėmis charakteristikomis, o jų pasirinkimas grindžiamas norimomis savybėmis, kurias jos suteikia plėvelės matricai, tokiomis kaip plėvelių paviršiaus morfologija, jų storis, plėvelės tvirtumas, elastingumas, drėgmės kiekis, polimerinės matricos tirpimo ir veikliosios medžiagos atpalaidavimo greitis. Minėtos charakteristikos yra susijusios su polimerų molekuline mase: mažos molekulinės masės polimerai tirpsta greičiau ir užtikrina spartesnę veikliosios medžiagos atpalaidavimą, o didesnė polimerų molekulinė masė plėvelei suteikia tinkamas mechanines savybes [7, 86].

Polimero klampos laipsnis yra svarbus veiksnys, turintis įtakos plėvelių gamybos proceso sklandumui, plėvelės matricos homogeniškumui bei veikliosios medžiagos atpalaidavimui iš šio tipo polime-

rinio nešiklio [15, 73, 80]. Polimerinės medžiagos, kurios po plėvelės išbrinkimo burnos ertmėje sudaro storą didelio klampumo gelio sluoksnį, vaistinę medžiagą išsiskiria lėčiau, palyginti su mažo ar vidutinio klampumo polimerais [60]. Didelio klampos laipsnio plėvelės matricą formuojančių polimerinių medžiagų naudojimas taip pat užtikrina didesnę plėvelės lipnumą, sukibimą su burnos gleivine ir leidžia plėvelę išlaikyti absorbcijos vietoje ilgesnį laiką [9]. Renkantis plėvelę formuojančias polimerines medžiagas svarbu atsižvelgti ir į jų suderinamumą su veikliąja medžiaga ir (arba) kitomis pagalbinėmis medžiagomis, nes bet kokia veikliosios ir kitų pagalbinių medžiagų sąveika gali sukelti nepageidaujamą vaistinės medžiagos dalies praradimą arba net šalutinį poveikį ir toksiškumą [43].

Kai plėvelę formuojančios polimerinės medžiagos suteikiamos savybės netenkina konkrečių jų pritaikymo reikalavimų, jos savybės gali būti pakeistos. Dėl šios priežasties, kelios polimerinės medžiagos gali būti derinamos kartu, gaminant kelių polimerinių medžiagų mišinius [86]. Mokslinėje literatūroje aprašomos įvairių tipų polimerinių medžiagų panaudojimo galimybės greitai tirpstančioms burnos plėvelėms gaminti [37, 84], tačiau dažnas mokslinių tyrimų polimerinių plėvelių tema tikslas yra kelių polimerų kombinacijos naudojimo ir santykio tarp šių medžiagų nustatymas bei jų įtakos bendrosioms polimerinės plėvelės charakteristikoms įvertinimas [6, 29, 30, 62, 112]. Kelių polimerinių medžiagų derinimo pranašumas yra tas, kad sumažėja kiekvieno atskiro polimero apribojimai ir kartu maksimaliai padidinamos kiekvieno polimero suteikiamos savybės polimerinei plėvelei [128]. Šiuo požiūriu, statistinis eksperimentinio planavimo ir optimizavimo metodas įgyja svarbų vaidmenį polimerinių plėvelių modeliavime, leidžiantis patikimai sumažinti eksperimentų skaičių, prognozuojant optimalias polimerinių plėvelių sudėtis [87].

Šiam tikslui taip pat dažnai taikomos ir cheminės polimerų modifikacijos. Plačiai plėvelių gamybai naudojamų polimerų, tokių kaip chitozanas, adhezinės savybės gali būti pagerinamos suteikiant šioms makromolekulėms laisvų tiolio funkcinių grupių [78]. Nas su kolegomis atliktame tyrime nustatyta, kad tiolio grupėmis modifikuotos karboksimetilceliuliozės natrio druskos ir chitozано burnos plėvelės su įterptu flukonazolu, pasižymėjo 5,8 karto didesnėmis adhezinėmis savybėmis, palyginti su atitinkamomis nemodifikuotomis plėvelėmis. Tokiu būdu modifikuotų polimerų prisitvirtinimas prie gleivinės padidėja dėl kovalentinių ryšių su gleivių glikoproteinais susidarymo [82]. Norint sumažinti atskirų polimerinių medžiagų apribojimus, bendrosios kelių polimerų savybės taip pat gali būti modifikuojamos gaminant plėveles, sudarytas iš kopolimerų [7, 105].

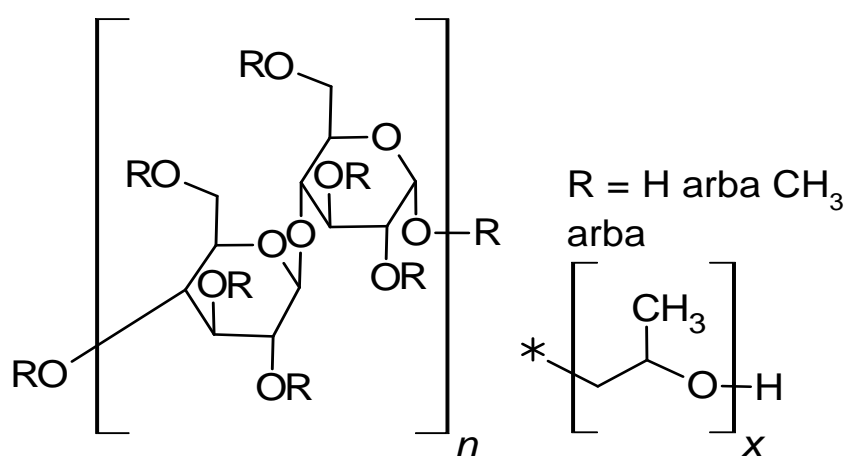
1.4.1. Hidroksipropilmetilceliuliozės charakteristika

Vienos iš dažniausiai naudojamų polimerinių medžiagų plėvelių gamyboje yra celiuliozės dariniai [98]. Tarp jų, dėl puikaus plėvelės formavimo ir jai suteikiamų adheziinių savybių, inertiškumo, gero biologinio suderinamumo ir suskaidomumo, hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC) yra plačiai naudojama polimerinė medžiaga formuojant burnos plėveles [62, 86]. HPMC plačiai naudojama ne tik kaip burnos plėvelės matricą formuojantis polimeras, bet ir kaip tablečių rišiklis, dangas formuojanti, alternatyvi želatinai, polimerinė medžiaga, kaip polimerinė matrica kontroliuojamo atpalaidavimo vaistų tiekimo sistemose, kaip tirštiklis, emulsiklis ir stabilizatorius įvairiuose skysčiuose geriamuosiuose, oftalmologiniuose ar vietinio veikimo preparatuose [89, 102].

HPMC, dar žinoma kaip hipromeliozė, yra iš dalies *O*-metilintas ir *O*-(2-hidroksipropilintas) pusiau sintetinis, nejoninis, celiuliozės darinys [76]. HPMC tirpsta vandenyje, esant žemesnei nei 60 °C temperatūrai, taip pat organiniuose tirpikliuose ar jų mišiniuose, bet praktiškai netirpi karštame van-

denyje, chloroforme ir etanolyje [86, 102]. HPMC polimeriniai vandeniniai tirpalai gali būti ruošiami keliais būdais, kurių metu pirmiausia polimerinė medžiaga yra disperguojama, vėliau brinkinama bei tirpinama, kol susiformuoja skaidrus, vienalytis koloidinis tirpalas. Standartiniuose gamybos protokoluose rekomenduojama, kad polimeras pirmiausia turėtų būti disperguojamas karštame vandenyje ($> 80\text{ }^{\circ}\text{C}$), o vėliau hidratuojamas, esant $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ar žemesnei temperatūrai [22, 34, 35]. Kitu būdu HPMC milteliai gali būti dedami tiesiai į šaltą vandenį, tačiau pastarasis metodas lemia ilgesnį polimero hidratacijos laiką, dėl išorinio polimero sluoksnio hidratacijos ir apvalkalo aplink sausus miltelius susidarymo [112].

HPMC struktūra susideda iš linijinės polisacharidinės celiuliozės grandinės su eteriniu ryšiu sujungtomis šoninėmis metoksi ir hidroksipropilo grupėmis (2 pav.) [76]. HPMC sintezė atliekama apdorojant natūralią celiuliozę natrio hidroksidu, o metilo ir hidroksipropilo eterio grupės įvedamos į molekulę, šarminiai celiuliozei atitinkamai reaguojant su metilo chloridu ir propileno oksidu [39].



2 pav. Hidroksipropilmetilceliuliozės cheminė struktūra

Skirtingų klasių HPMC molekulinė masė yra nuo 10 iki 1500 kDa, o 2 % vandeninio tirpalo, esant $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrai, klampumas yra nuo 3 iki 100 000 cP [86]. Nejoninis HPMC pobūdis užtikrina minimalią vaistų sąveikos riziką ir lemia gerą suderinamumą su daugeliu pagalbinių medžiagų. HPMC yra stabili plačiame pH intervale nuo 3 iki 11 ir dėl šios priežasties gali būti pritaikoma kaip pagalbina medžiaga tiek burnos ertmėje, tiek virškinamajame trakte [76]. HPMC polimero stiklėjimo temperatūra yra $170\text{--}180\text{ }^{\circ}\text{C}$, skilimo temperatūra, priklausomai nuo polimero grandinės šoninių pakaitų, yra $200\text{--}250\text{ }^{\circ}\text{C}$. Atsižvelgiant į aukštą stiklėjimo ir žemą polimero skilimo temperatūrą, dauguma HPMC klasių nėra termiškai stabilios [86, 102].

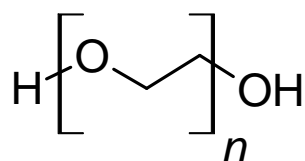
Išskiriamos kelios šio polimero klasės, kurios skiriasi chemine struktūra (pakaitų grupių skaičiumi ir santykiu molekulėje), molekuline mase ar klampos laipsniu [86]. HPMC molekulėje hidroksipropilo grupė yra santykinai hidrofilinė grupė, turinti įtakos hidratacijos greičiui, o metoksi grupė yra labiau hidrofobinė. Skirtingas pakaitų santykis molekulėje ir polimero molekulinė masė turi įtakos burnos plėvelės savybėms, ypač polimerinės matricos tirpimui, veikliosios medžiagos atpalaidavimo profiliui ir plėvelės mechaninėms savybėms [10]. Mažesnio klampos laipsnio HPMC dažniau naudojama burnoje disperguojamoms plėvelėms formuoti [90]. Priešingai, didelio klampos laipsnio HPMC klasės su dideliu metoksi grupių skaičiumi molekulėje leidžia pagaminti tvirtesnes ir tampresnes plėveles [10, 86].

Tinkamos HPMC adhezinės savybės lemia platų jos panaudojimą vaistų tiekimo per burnos gleivinę sistemose, įskaitant lipniąsias burnos plėveles. Tai yra vienas iš šio polimero privalumų, leidžiantis pailginti farmacinės formos sulaikymo trukmę vartojimo vietoje, palaikant glaudų kontaktą su gleivinės paviršiumi [76]. HPMC adhezijos mechanizmas yra siejamas su greitu polimero brinkimu, kontaktuojant su fiziologine terpe ir klampaus gelio sluoksnio susidarymu. Tai lemia polimero grandinių „atpalaidavimą“ ir jų įsiskverbimą į gleivių sluoksnį. Nepaisant šios fizinės grandinių sąveikos, tarp polimero funkcinių grupių ir gleivių sluoksnyje esančių mucino glikoproteinų taip pat gali susidaryti ir vandeniliniai ryšiai, kurie prisideda prie adhezijos stiprumo [80, 89, 118]. Todėl didelis šio tipo polimero brinkimo laipsnis ir hidrogelio formavimo savybė yra svarbūs veiksniai, susiję su adhezijos stiprumu ir sąveika su gleivine trukme [76].

Mokslinėje literatūroje pateikiama nemažai tyrimų apie HPMC pagrindu pagamintas polimerines burnos plėveles. Teigiama, kad iš vandeninių HPMC tirpalų susidaro skaidrios, tvirtos ir lanksčios plėvelės, pasižyminčios homogeniškumu ir tolygia paviršiaus morfologija [34, 60]. Moksliniame tyrime Kumria su kolegomis padarė išvadą, kad didesnis HPMC kiekis kompozicijoje padidina žandinių plėvelių adhezijos laiką ir jėgą [65]. Dėl gebėjimo išbrinkti ir suformuoti klampų gelio sluoksnį, HPMC yra plačiai naudojama ne tik dėl jos suteikiamų adhezinių savybių, bet ir kontroliuojamo veikliosios medžiagos atpalaidavimo mechanizmo [80]. Kuriant lipniąją, pailginto atpalaidavimo karvedilolio burnos plėvelę, Meher'is su kolegomis panaudojo HPMC, kaip pagrindinį plėvelės matricą formuojantį polimerą, kontroliuojantį vaisto išsiskyrimo greitį [77].

1.4.2. Polietileno oksido charakteristika

Polietileno oksidas (PEO) yra sintetinis, vandenyje tirpus polimeras, kuris dėl tinkamų savo savybių naudojamas kaip plėvelę formuojanti polimerinė medžiaga burnos plėvelių gamyboje. Tai nejoninis etileno oksido homopolimeras, sintetinamas katalizinės polimerizacijos reakcijos metu etileno oksido monomerams jungiantis į nešakotą linijinę grandinę (žr. 3 pav.) [12]. Atsižvelgiant į grandinės ilgį, polimerai, kurių molekulinė masė yra mažesnė kaip 100 kDa, paprastai vadinami polietileno glikoliais (PEG), o didesnės molekulinės masės nuo 100 iki 7000 kDa medžiagos priskiriamos polietileno oksidams [72, 125]. PEO tirpus tiek vandenyje, tiek daugelyje įprastų organinių tirpiklių, tokių kaip acetonitrilas, chloroformas ir metileno chloridas [12].



3 pav. Polietileno oksido cheminė struktūra

Svarbios šio polimero savybės yra didelis hidrofiliškumas, santykinai aukšta lydymosi temperatūra (63–67 °C), žema stiklėjimo temperatūra (–67 °C), geras struktūrinis homogeniškumas ir biologinis suderinamumas [72, 86, 125]. PEO dažnai yra geresnis pasirinkimas, kuriant įvairias farmacines formas, dėl greitos hidratacijos, gelio sudarymo savybės ir didelio brinkimo laipsnio, adheziškumo bei nejautrumo joninei jėgai ir pH pokyčiams, dėl kurio PEO savybės išlieka stabilios biologiškai svarbiame pH diapazone (nuo 2 iki 6,8) [25, 111]. Minėtos fizinės ir cheminės PEO savybės lemia plačias polimero pritaikymo galimybes: dėl greitos hidratacijos ir gelio susidarymo PEO naudojamas hidrofilinėse matricose, didelis PEO brinkimo laipsnis leidžia šio tipo polimerą pritaikyti osmosinių siurblių technologijose, skrandyje neirių farmacinių formų ir kitų vaistų tiekimo sistemų, tokių kaip

transderminių ar burnos gleivinės preparatų, gamyboje [111]. PEO žinomas kaip polimeras, pasižymintis geromis plėvelę formuojančiomis savybėmis. Dėl žemos stiklėjimo temperatūros, PEO dažnai naudojamas kaip savaime plastifikuojantis polimeras. Tokia papildoma PEO savybė leidžia sumažinti plastifikatoriaus poreikį plėvelėse ir padidinti į plėvelės matricą įterpiamą vaisto kiekį [11, 106]. PEO pagrindu pagamintos plėvelės apibūdinamos kaip tolygios, tvirtos ir greitai tirpstančios [58, 86]. Mokslinės literatūros duomenimis, hipromeliozės polimerinės plėvelės pasižymėjo geresnėmis mechaninėmis savybėmis, kai buvo sumaišytos su kitu plėvelę formuojančiu PEO polimeru [11].

Skirtingi polimero grandinės ilgiai lemia skirtingas PEO savybes ir universalias jo pritaikymo galimybes, kuriant polimerines vaistų atpalaidavimo sistemas, užtikrinančias greitą ar pailgintą vaistinės medžiagos atpalaidavimą. Priklausomai nuo PEO molekulinės masės, galima gauti įvairius polimerinės matricos tirpimo ir atitinkamai veikliosios medžiagos atpalaidavimo profilius. Žinoma, kad mažos molekulinės masės PEO greitai ištirpsta burnos seilėse ir geba atpalaiduoti veikliąją medžiagą greičiau, palyginti su didesnės molekulinės masės PEO [111]. Atsižvelgiant į greitą PEO hidratacijos gebą, šio tipo polimerinė medžiaga dažnai taikoma kuriant greito atpalaidavimo farmacinės formas, tokias kaip greitai tirpstančias burnos plėveles. Mokslininkų komanda iš Pietų Korėjos pagamino blogai vandenyje tirpus olanzapino burnos plėveles, naudojant 100 kDa molekulinės masės PEO, kaip pagrindinį plėvelę formuojantį polimerą. Šios plėvelės pasižymėjo greitu suirimu (22 sek.) ir ištirpimu bei 5 min. atpalaidavo 88 % olanzapino [19]. Kitame tyrime, Chaudhary su kolegomis optimizavo kvetiapino, greitai tirpstančios burnos plėvelės sudėtį, kurią sudarė 2 % 300 kDa molekulinės masės PEO ir 15 % plastifikatoriaus (PEG 400). Šie komponentai ir jų kiekiai kompozicijoje leido suformuoti plėvelę, iš kurios per 15 min. buvo atpalaiduota 100 % veikliosios medžiagos [18]. Priešingai, didelės molekulinės masės PEO leidžia užtikrinti ilgalaikį vaistinės medžiagos atpalaidavimą ir pasižymi adhezijos geba, kuri didėja, ilgėjant polimero grandinei. Žinoma, kad 4000 kDa ir didesnės molekulinės masės PEO adheziškumas yra didžiausias [10, 111].

1.4.3. Plastifikatoriai ir kitos pagalbinės medžiagos

Nors polimerai yra pagrindinis plėvelės matricą formuojantis komponentas, siekiant užtikrinti tinkamas tikslinio farmacinio produkto charakteristikas, į plėvelės sudėtį įtraukiamos ir kitos papildomos pagalbinės medžiagos. Šios pagalbinės medžiagos yra plastifikatoriai, organoleptinės medžiagos, tokios kaip saldikliai, kvapiosios medžiagos ir dažikliai, seilių sekreciją skatinančios ar skvarbą gerinančios medžiagos.

Plastifikatoriai paprastai yra būtina pagalbinė medžiaga polimerinių plėvelių gamyboje. Hussain'o ir kitų mokslininkų atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad hidroksipropilceliuliozės plėvelės, į kurių sudėtį nebuvo pridėtas plastifikatorius, buvo per daug trapios ir jų nebuvo galima išimti iš *Petri* lėkštelės, tačiau plėvelės, paruoštos naudojant plastifikatorių (glicerolį), pasižymėjo skaidrumu, lankstumu, buvo šiek tiek lipnios ir lengvai atskiriamos nuo formos [47]. Pagrindinė plastifikatorių funkcija yra sumažinti plėvelės trapumą ir struktūros standumą, suteikiant jai pakankamai elastinumo, kad plėvelė atlaikytų mechaninį įtempimą bei pasižymėtų priimtinomis lytėjimo savybėmis [3]. Plastifikatoriai yra mažos molekulinės masės, didelio poliškumo junginiai, galintys lengvai įsiterpti tarp polimerų grandinių ir sudaryti vandenilinio ryšio sąveiką, tarp plastifikatoriaus ir polimero grandinių funkcinų grupių, dėl kurios sumažinamos tarp molekulinės jėgos ir polimero-polimero sąveika [53]. Pridėjus plastifikatorių, žymiai sumažėja plėvelės stiklėjimo temperatūra ir polimerinės matricos standumas bei padidindamas polimerų grandinių mobilumas [11].

Plastifikatoriaus pasirinkimas priklauso nuo jo suderinamumo su polimerine ir veikliąja medžiagomis bei nuo tirpiklio tipo [109]. Naudojant netinkamą plastifikatorių, plėvelė gali įtrūkti, suskilti ar luptis. Dažniausiai naudojami plastifikatoriai yra glicerolis, sorbitolis, propilenglikolis ir mažos molekulinės masės polietilenglikoliai [69]. Taip pat svarbus veiksnys yra kompozicijose naudojamas polimero ir plastifikatoriaus kiekio santykis. Plastifikatoriaus tipas ir koncentracija kompozicijoje yra svarbūs siekiant pagerinti plėvelės mechanines savybes [30, 69, 90], be to, vaidina svarbų vaidmenį plėvelės matricos tirpimo charakteristikoms [29, 30] bei veikliosios medžiagos atpalaidavimo profiliui [74, 106]. Plastifikatorius, plėvelės kompozicijoje, turi įtakos ir jos adhezinėms savybėms. Kaptoprilio burnos pleistru, pagamintu naudojant dviejų mukoadhezių polimerų hidroksipropilmetilceliuliozės ir karbopolio mišinį, prilipimo prie gleivinės stiprumas didėjo, didėjant plastifikatoriaus propilenglikolio koncentracijai kompozicijoje [104]. Tačiau plėvelės kompozicijoje naudojant per daug plastifikatoriaus gali sumažėti plėvelės adhezinės savybės, dėl per didelės jos hidratacijos [59].

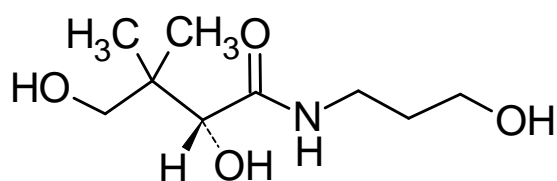
Be anksčiau išvardintų sudedamųjų komponentų, polimerinių plėvelių gamyboje gali būti naudojamos ir kitos pagalbinės medžiagos. Vienas iš pagrindinių burnoje disperguojamų farmacinių formų trūkumų yra nepageidaujamas vaistinės medžiagos skonis. Paprastai dėl šios priežasties į kompoziciją reikia pridėti skonį maskuojančių medžiagų, o tai sumažina įterpiamą vaisto kiekį ir netgi gali pabloginti plėvelės mechanines savybes [20, 42] bei turėti įtakos plėvelės suirimo laikui [45]. Siekiant pagerinti burnos plėvelės juslines savybes, dažniausiai naudojamos skonį maskuojančios medžiagos yra natūralūs ar dirbtiniai saldikliai, tokie kaip sacharozė, fruktozė, gliukozė ar dekstrozė bei sacharinas, sukralozė ar aspartamas [49] ir polihidroksiliai alkoholiai, tokie kaip sorbitolis ar manitolis [109]. Šiam tikslui taip pat dažnai naudojamos įvairios kvapiosios esencijos [86]. Be to, tinkamos burnos plėvelių juslinės savybės taip pat užtikrinamos į plėvelės sudėtį pridėjus glicerolio, kuris plėvelės kompozicijoje gali atlikti tiek plastifikatoriaus, tiek saldiklio funkciją [32].

Atsižvelgiant į tai, kad burnos ertmės sausumas gali turėti įtakos plėvelės matricos tirpumui, kai kuriais atvejais yra svarbu pridėti seilių sekreciją skatinančių medžiagų, kad padidėtų seilių susidarymas burnos ertmėje. Šiam tikslui daugiausia naudojamos įvairios organinės rūgštys, tokios kaip obuolių, askorbo, vyno arba pieno rūgštis [86].

Vaistinės medžiagos, įterpiamos į polimerinį nešiklį, pasirinkimą įprastai apriboja kai kurios jos charakteristikos: molekulinė masė, pasiskirstymo koeficientas ($\log D$), pasiskirstymo koeficientas ($\log P$), tirpumas ir pralaidumas per burnos gleivinę [28]. Siekiant užtikrinti didesnę vaistinės medžiagos vartojamos per burnos gleivinę biologinį pasisavinimą, idealu, kad jos tirpumas būtų didesnis nei 1 mg/ml, molekulinė masė mažesnė nei 500 Da, lipofiliškumas ($\log P$) didesnis nei 10 ir mažesnis nei 1000 bei būtų nejonizuotoje formoje esant burnos ertmės pH [75]. Siekiant padidinti veikliųjų junginių pralaidumą per burnos epitelį, į polimerinės plėvelės sudėtį gali būti įtraukiamos skvarbą gerinančios medžiagos, tokios kaip paviršiaus aktyviosios medžiagos, tulžies druskos, riebalų rūgštys, ciklodekstrinai ar chelatoriai [28, 30, 46]. Žinoma, kad glikolių naudojimas gali pagerinti vaistinės medžiagos skvarbą per burnos gleivinę. Muzibo ir Kumari tyrime, hidroksipropilmetilceliuliozės pagrindu pagamintų lipniųjų žandinių plėvelių sudėtyje, propilenglikolis buvo naudojamas kaip plastifikatorius bei kaip skvarbą gerinanti medžiaga [80]. Be to, didesnę per burnos gleivinę prasiskverbiantio vaisto kiekį galima pasiekti naudojant įvairias nešiklių sistemas. Nanodalelių ir liposomų įtraukimas į burnos plėveles gali veiksmingai pagerinti pralaidumą per burnos gleivinę ir efektyviai padidinti vaisto absorbciją bei biologinį pasisavinimą [43].

1.5. Dekspantenolio charakteristika ir taikymas

Dekspantenolis ((2*R*)-2,4-dihidroksi-*N*-(3-hidroksipropil)-3,3-dimetilbutanamidas) – provitaminas, alkoholių grupės, biologiškai aktyvus pantoteno rūgšties (vitamino B5) analogas. Tai mažos molekulinės masės (205 g/mol), higroskopinis, skaidrus, bekvapis, klampus skystis, kuris gerai tirpsta vandenyje (121 mg/ml), alkoholyje, metilo alkoholyje ir propilenglikolyje [57]. Vartojant vietiškai, dekspantenolis gerai absorbuojamas [44] bei odoje ar gleivinėse fermentiniu būdu oksiduojamas į pantoteno rūgštį, kuri yra vandenyje tirpus vitaminas, priklausantis vitaminų B grupei (vitaminas B5) (žr. 4 pav.) [66]. Oksidacijos produktas (pantoteno rūgštis) yra esminė kofermento A komplekso sudedamoji dalis, kuris veikia kaip daugelio organizmo medžiagų apykaitos biocheminių ir fermentų katalizuojamų reakcijų, susijusių su acetilo grupių perkėlimu, kofaktorius [57]. Pagrindinės metabolinės reakcijos, kuriose dalyvauja kofermentas A, yra svarbios baltymų metabolizmui epitelyje ir jo fiziologinei funkcijai [101].



4 pav. Dekspantenolio cheminė struktūra

Dekspantenolis yra veikioji medžiaga, skirta vartoti vietiškai, peroraliai ar parenteraliai [101]. Vietiškai vartojami biologiškai aktyvaus pantoteno rūgšties pirmtako preparatai dažnai skiriami įvairioms dermatologinėms ligoms gydyti, nes skatina kolageno skaidulų susidarymą ir pažeistų audinių regeneraciją, turi priešuždegiminį ir antioksidacinį poveikį [63]. Regeneracinis dekspantenolio aktyvumas siejamas su fibroblastų proliferacijos aktyvinimu, kuris yra svarbus epitelizacijos pagreitinimui ir odos žaizdų ar pažeistų organizmo gleivinių gijimui [57]. Mikrogardelių analizės tyrimas parodė, kad dekspantenolis pagerina žaizdų gijimą, padidindamas citokinų (interleukino-6 ir interleukino-1β) genų ekspresiją odos fibroblastuose [44]. Be to, biologiškai aktyvus pantoteno rūgšties pirmtakas gali būti vartojamas ir sistemiškai. Sisteminis dekspantenolio vartojimas klinikinėje praktikoje pirmiausia siejamas su jo teigiamu poveikiu pooperacinei enteroparezei [66]. Dekspantenolio pastilės vartojamos *per os* taip pat gali būti skiriamos skausmui po tonzilektomijos ir gleivinės gijimui gydyti [14].

1.6. Polimerinių plėvelių kokybės vertinimo parametrai

Gaminant polimerinės plėvelės farmacinę formą, reikia atsižvelgti į kai kuriuos svarbius kokybės parametrus, įskaitant plėvelės masės ir storio vienodumą, burnos plėvelių pH, liekamąjį drėgmės kiekį plėvelėje, suirimo / tirpimo trukmę, vaistinės medžiagos kiekio vienodumą, vaisto atpalaidavimo ir skvarbos profilį bei plėvelės mechanines savybes įvertinančius parametrus [5, 71, 81]. Be minėtų plėvelės savybes charakterizuojančių parametrų, dažnai atliekamas ir plėvelės paviršiaus morfologijos vertinimas [45]. Kiti galimi burnos plėvelės kokybės parametrus charakterizuojantys tyrimai apima plėvelių adhezijos vertinimą [5].

Galima veikliosios ir polimerinių medžiagų sąveika, taip pat vaisto kristalinė prigimtis gali lemti plėvelių paviršiaus netolygumą, skaidrumo praradimą ir paveikti plėvelės mechanines savybes, sukeldami jų trapumą [124]. Todėl polimerinių plėvelių paviršiaus morfologijai ir veikliosios medžiagos pasiskirstymo polimerinėje matricijoje vienodumui įvertinti dažnai atliekama skenuojančios

elektroninės mikroskopijos analizė, kurios metu nustatomas polimerinėje matricoje esančių porų skaičius, forma ir dydis [105, 106]. Mažas plėvelės poringumas ir jos tekstūros tolygumas rodo gerą polimerinės plėvelės kokybę [7]. Veikliosios ir pagalbinių medžiagų suderinamumas yra vienas iš svarbiausių parametrų, į kurį reikia atsižvelgti gaminant polimerines plėveles, todėl siekiant įsitikinti nepageidaujamų cheminių sąveikų tarp vaistinės ir pagalbinių medžiagų nebuvimu, atliekama Furje transformacijos infraraudonųjų spindulių spektroskopija [21].

Storio ir masės matavimai yra svarbūs siekiant įvertinti polimerinės plėvelės homogeniškumą, atsižvelgiant į tai, kad šie kokybės parametrai yra susiję su vaistinės medžiagos kiekiu plėvelėje ir vaisto dozės tikslumu. Be to, norint pasiekti glaudų polimerinės dozuotės prisitvirtinimą prie burnos gleivinės bei užtikrinti patogų vartojimą pacientų atžvilgiu svarbu užtikrinti tinkamą plėvelės storį. Įprastai 50–1000 µm burnos plėvelės storis laikomas priimtiniu [81]. Burnoje disperguojamos arba žandinės plėvelės yra vienadoziai preparatai, todėl svarbu atlikti vaistinės medžiagos kiekio vienodumo testą, siekiant užtikrinti homogenišką veikliosios medžiagos pasiskirstymą polimerinėje matricoje [98].

Labiau rūgštinis arba šarminis polimerinės plėvelės pH gali sukelti burnos gleivinės dirginimą, todėl siekiant įvertinti plėvelių tinkamumą ir užtikrinti gerą jų toleravimą, svarbus šios farmacinės formos kokybės parametras yra jų pH įvertinimas. Plėvelių pH, artimas burnos gleivinės arba seilių pH (6,5–7,5) yra laikomas tinkamu [68, 93].

Žinoma, kad tinkamas liekamosios drėgmės kiekis plėvelėje pasižymi plastifikuojančiu poveikiu ir sumažina plėvelės trapumą [7], tačiau didelis jos kiekis plėvelėje gali lemti fizinę veikliosios medžiagos nestabilumą, sukeldami jos rekristalizaciją, mikrobiologinį nestabilumą ir per didelį polimerinės matricos lipnumą, kuris gali sukelti nepatogų jos vartojimą [52]. Be to, mokslinės literatūros duomenimis, didesnis drėgmės kiekis plėvelėje palengvina tirpiklio molekulių prasiskverbimą į plėvelės struktūrą, taip pagreitinant plėvelės suirimo trukmę [52, 95]. Taigi drėgmės kiekio nustatymas yra svarbus, siekiant kontroliuoti tinkamą drėgmės kiekį polimerinėje plėvelėje.

Vienas iš pagrindinių burnos plėvelių kokybės parametrų yra jų polimerinės matricos suirimo / tirpimo trukmė, rodanti galimą veikliosios medžiagos atpalaidavimo greitį ir numatomą vaisto veikimo pradžią [30]. Plėvelės *in vitro* suirimo trukmės nustatymas grindžiamas vizualiu jos matricos pokyčių įvertinimu, plėvelei kontaktuojant su tirpinimo terpe, kurią daugeliu atvejų sudaro distiliuotas vanduo arba kita fiziologines burnos ertmės sąlygas imituojanti terpė [45]. Atsižvelgiant į tai, plėvelės suirimo trukmės nustatymo metodas yra gana subjektyvus ir dėl jų skaidrumo bei skirtingų plėvelių tipų nevienodos irimo elgsenos, sunku patikimai įvertinti plėvelės galutinį suirimo tašką [95, 124]. Todėl plėvelės tirpimo charakteristikoms įvertinti kartu gali būti atliekamas ir plėvelės *in vitro* tirpimo trukmės nustatymas, fiksuojant laiką, kai plėvelės matrica visiškai ištirpa [106].

Išskiriama, kad vaistinės medžiagos atpalaidavimas iš polimerinės plėvelės nešiklio matricos yra būtina sąlyga, kad atpalaiduotas vaistas galėtų prasiskverbti per burnos gleivinės epitelį, todėl šiam tikslui svarbu atlikti *in vitro* atpalaidavimo tyrimus ir nustatyti suminį, iš polimerinės nešiklio matricos atpalaiduotą, vaisto kiekį per tam tikrą laiką [81]. Siekiant kiekybiškai įvertinti iš polimerinės plėvelės atpalaiduotą vaistinės medžiagos kiekį, dažnai šiam tikslui naudojama Franz tipo difuzinės celės sistema, sudaryta iš akceptorinio (terpė, kurioje tirpsta veiklioji medžiaga) ir donorinio (veikliosios medžiagos nešiklis) skyrių, atskirtų sintetinė membrana su tam tikro dydžio poromis [115]. Atpalaiduotas veikliosios medžiagos kiekis nustatomas tinkamu analitiniu metodu [91] ir pagal

gautus duomenis nustatomas tinkamiausias veikliosios medžiagos atpalaidavimo kinetikos modelis [53]. Be to, vaistinės medžiagos absorbcijos greičiui ir dydžiui turi įtakos ne tik vaistinės medžiagos atpalaidavimas iš polimerinės plėvelės nešiklio matricos, bet ir kiti veiksniai, tokie kaip vaisto fizinės ir cheminės savybės, galimas cheminis nestabilumas ir jungimasis su burnos gleivinės epiteliu bei pralaidumas per biologinę membraną [81]. Todėl siekiant įvertinti pagamintos polimerinės burnos plėvelės efektyvumą, svarbu atlikti *ex vivo* skvarbos tyrimą, nustatant veikliosios medžiagos gebą prasiskverbti per gyvūninės kilmės burnos gleivinės audinį [28, 78, 80].

Polimerinės plėvelės mechaninių savybių įvertinimas yra svarbus užtikrinant fizinę plėvelės vientisumą [5]. Tinkama burnos plėvelė turi būti lanksti, elastinga, kad būtų užtikrinama glaudi sąveika su gleivine, bet pakankamai tvirta, kad atlaikytų mechaninį judesių poveikį burnos ertmėje ir nebūtų lengvai pažeidžiama naudojimo metu [81]. Dažniausiai vertinami šie plėvelės mechaninės savybės charakterizuojantys parametrai: tempimo stipris, plėvelės atsparumas plyšimui, pailgėjimas plyšimo metu, Young'o modulis ir plėvelės patvarumas lankstymui [124]. Vieni iš plačiausiai taikomų tyrimų burnos plėvelės mechaninėms savybėms įvertinti yra plėvelės tempimo ir pradūrimo testai, atliekami naudojantis tekstūros analizatoriumi. Šie testai leidžia įvertinti plėvelės tvirtumą ir lankstumą, elastingumą. Pradūrimo testas atliekamas registruojant jėgą, reikalingą zondui praplėšti plėvelę ir nustatant zondo poslinkį iki plėvelės pažeidimo momento [7, 62]. Pageidautina, kad burnos plėvelė pasižymėtų vidutine / didele praplėšimo jėga ir dideliu pailgėjimu iki jos pažeidimo momento [5, 34].

Vienas iš esminių parametrų, kurį reikia įvertinti, siekiant užtikrinti transmukozinių vaistų tiekimo sistemų kokybę, yra jų adhezijos stiprumo nustatymas. Burnos plėvelės sukibimo geba leidžia jai prisitvirtinti prie gleivinės ir užtikrinti ilgesnį polimerinės dozuotės išsilaikymą absorbcijos vietoje. Plėvelės geba prisitvirtinti prie substrato dažnai vertinama įvairiais *in vitro*, *ex vivo* ar *in vivo* tyrimais [5]. Šiam tikslui dažnai naudojamas tekstūros analizatorius, kuriuo išmatuojama jėga, reikalinga plėvelei, po tam tikro laiko kontakto, atskirti nuo gleivinės mėginio ar kito substrato [7, 28, 61, 77].

1.7. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Polimerinė plėvelė, apibūdinama kaip kieta farmacinė forma, sudaryta iš biologiškai skaidžių, įprastai hidrofilinių, plėvelės matricą formuojančių ir (arba) adhezinėmis savybėmis pasižyminčių polimerinių medžiagų, skirta vartoti transmukoziniu ar tranderminiu būdu ir, priklausomai nuo tikslo, turinti sisteminį ar vietinį poveikį. Mokslinės literatūros apžvalga leido įvertinti didelį plėvelių universalumą, pritaikant šio tipo polimerines dozuotes skirtingose vartojimo vietose ir išskirti pagrindinius burnos plėvelių pranašumus įprastinių peroraliai vartojamų farmacinių formų atžvilgiu, tokius kaip patogus vartojimas ir lengvas, lankstus bei tikslus vaisto dozavimas.

Supratimas apie plėvelę formuojančių pagalbinių medžiagų fizikines-chemines savybes ir jų atliekamą funkciją polimerinės plėvelės kompozicijoje yra svarbus, siekiant sklandaus polimerinių plėvelių modeliavimo proceso. Išskiriama, kad tokie veiksniai kaip technologinio plėvelių gamybos proceso sąlygos bei plėvelės matricą formuojančio polimero (-ų), plastifikatoriaus ir kitų pagalbinių medžiagų tipas bei kiekis kompozicijoje turi įtakos plėvelės savybėms ir galutinei farmacinio produkto kokybei. Šiuo požiūriu, statistinis eksperimentinio planavimo ir optimizavimo metodas įgyja svarbų vaidmenį polimerinių plėvelių modeliavime ir leidžia patikimai sumažinti eksperimentų skaičių, prognozuojant optimalius pagalbinių medžiagų kiekius plėvelės kompozicijoje.

Polimeras – svarbiausia plėvelės matricą formuojanti pagalbinė medžiaga, todėl tinkamas jo pasirinkimas plėvelės modeliavime yra pagrindinis veiksnys, prisidedantis prie tinkamo plėvelės matricos

formavimo ir yra kritinis parametras, apsprendžiantis polimerinės matricos mechanines savybes, tirpimo charakteristikas, vaistinės medžiagos atpalaidavimo profilį ir tolygų jos pasiskirstymą polimerinėje plėvelėje. Dėl puikaus plėvelės formavimo, jai suteikiamų mechaninių bei adhezinių savybių, HPMC yra viena iš dažniausiai naudojamų polimerinių medžiagų plėvelių gamyboje. Išskiriant kelių polimerinių medžiagų maišymo naudą bendrų plėvelės charakteristikų pagerinimui, šis pusiau sintetinis celiuliozės darinys lengvai maišomas su kitais hidrofiliniais polimerais, tokiais kaip PEO, susidarant vandenilinio ryšio sąveikai tarp hidroksipropilmetilceliuliozės hidroksilo grupės ir polietileno oksido eterinės grupės deguonies.

Siekiant pagerinti polimerinės plėvelės mechanines savybes, sumažinant jos trapumą ir padidinant elastingumą, lipnumą ir veikliosios medžiagos atpalaidavimą, į plėvelės sudėtį būtina įtraukti ir plastifikuojančią pagalbinę medžiagą. Veikliosios medžiagos suderinamumas su kitais plėvelę formuojančiais komponentais taip pat turi įtakos galutinei plėvelės kokybei. Todėl žinios apie veikliosios medžiagos fizikines-chemines charakteristikas yra svarbios, norint tinkamai pasirinkti įterpiamą į polimerinį nešiklį vaistinę medžiagą, bei siekiant užtikrinti terapinį vaistinio preparato efektyvumą. Kitų papildomų skonį maskuojančių ar skvarbą gerinančių pagalbinių medžiagų pridėjimas leidžia pagerinti plėvelių kokybę vartotojų atžvilgiu ar suteikti jai papildomų, vaistinės medžiagos skvarbą per burnos gleivinę gerinančių, savybių.

Supratimas apie polimerinių plėvelių kokybinius parametrus yra svarbus, siekiant įvertinti pagamintų plėvelių tinkamumą ir pasirinkti svarbiausius jų kokybę charakterizuojančius parametrus, kurie leistų patikimai atlikti optimalios plėvelių sudėties atranką. Kuriant šią farmacinę formą, svarbu atlikti plėvelių masės, storio ir veikliosios medžiagos vienodumo, plėvelių pH, likutinio drėgmės kiekio, tirpimo trukmės, plėvelės mechaninių savybių bei veikliosios medžiagos atpalaidavimo iš polimerinės plėvelės nustatymo tyrimus.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Tyrimo objektas

Eksperimentinės hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio burnos plėvelės su įterpta modeline veikliąja medžiaga – dekspantenoliu.

2.2. Tyrime naudotos medžiagos

- Hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC), 2 % vandeninio tirpalo, esant 20 °C temperatūrai, klampa – 4000 cP (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);
- Polietileno oksidas (PEO), M = 200 kDa (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);
- Polietileno oksidas (PEO), M = 600 kDa (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);
- Propilenglikolis (PG), M = 76,09 Da, ≥ 99 % grynumo (Carl Roth GmbH & Company KG, Vokietija);
- Dekspantenolis (Ph. Eur.), M = 205,3 Da (BASF SE, Vokietija);
- Trifluoracto rūgštis, ≥ 99 % grynumo (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);
- Metanolis, ≥ 99,9 % grynumo (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);
- Dejonizuotas vanduo (Ph.Eur.01/2008:0008, LSMU laboratorija);
- Išgrynintas vanduo (Ph.Eur.01/2008:0008, LSMU laboratorija).

2.3. Tyrime naudota įranga ir prietaisai

- Analitinės svarstyklės *SCALTEC SBC 31* (Scaltec Instruments GmbH, Vokietija);
- Magnetinė maišyklė *IKA C-MAG HS 7* (IKA-Werke GmbH & Company KG, Vokietija);
- Termostatinė purtyklė *GFL 3032* (Gesellschaft für Labortechnik mbH, Vokietija);
- Skaitmeninis mikrometras (BGS technic KG, Vokietija);
- pH metras *KNICK 766 CALIMATIC* su *SE 100N pH/pt 1000* elektrodu (Knick Elektronische Messgeräte-GmbH & Co. KG, Vokietija);
- Drėgmės analizatorius *MLS 50-3HA 160N* (Kern & Sohn GmbH, Vokietija);
- Tekstūros analizatorius *TA.XT plus* (Stable Micro Systems, Jungtinė Karalystė);
- *Franz* tipo vertikalios difuzijos celės (Copley Scientific Limited, Jungtinė Karalystė) su peristaltiniu siurbliu Dynamax RP-1 (Rainin, JAV);
- Ultraefektyvusis skysčių chromatografas (Waters Acquity UPLC System, JAV).

2.4. Tyrime taikyti metodai

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

Eksperimentinių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido plėvelių sudėčių modeliavimas buvo atliekamas eksperimentinio planavimo metodu, naudojantis statistine programine įranga „Design-Expert 6“ (Stat-Ease Inc, JAV). Plėvelių sudėčių modeliavimas ir optimizavimas atliktas pritaikius paviršiaus atsako centrinės kompozicijos (angl. *central composite design*, CCD) modelį ir sudarius eksperimentinį planą, kurio eksperimentiniai taškai nutolę $\alpha = 1$ atstumu nuo centrinio taško. Įvertinus pradinio eksperimentinių plėvelių modeliavimo rezultatus, buvo pasirinkti santykiai tarp plėvelę sudarančių komponentų: santykis tarp hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido – nuo 3:1 iki 5:1, santykis tarp polimerų mišinio ir plastifikatoriaus – nuo 1:5 iki 1:7 ir bendras polimerų mišinio kiekis – 0,4 g. Remiantis pradinių plėvelės sudėčių modeliavimo tyrimų rezultatais, buvo pasirinkti ir į eksperimentinį planą įtraukti du nepriklausomi kintamieji, tokie kaip hidroksipropilmetilceliuliozės kiekis (x) ir propilenglikolio kiekis (y) plėvelėje. Sudarant eksperimentinį planą nurodytos polimerinių plėvelių komponentų (nepriklausomų kintamųjų) ribos trimis lygiais pateiktos 2 lentelėje.

2 lentelė. Eksperimentinio plano kintamieji, jų lygiai ir optimizavimo kriterijai

Kintamieji	Lygis (-1)	Lygis (0)	Lygis (+1)
Nepriklausomi kintamieji: HPMC (g)	0,300	0,317	0,333
PG (g)	2,0	2,4	2,8
Optimizavimo kriterijai: Tirpimo trukmė (min.)	Minimali (+5)		
Storis (μm)	Maksimalus (+3)		

Pagal nurodytas polimerinių plėvelių sudėtinių komponentų ribas, sugeneruotos devynios polimerinių plėvelių kompozicijos, kurių sudedamųjų komponentų kiekiai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Eksperimentinių hidroksipropilmetilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėty

Plėvelės Nr.	Plėvelės kompozicijos kodas*	HPMC kiekis, g	PEO kiekis, g	PG kiekis, g	Bendras polimerų kiekis, g	Polimerų santykis HPMC:PEO	Santykis polimerų mišinys: PG
1	H0,317-PG2,0	0,317	0,083	2,00	0,4	3,82:1	1:5
2	H0,300-PG2,0	0,300	0,100	2,00	0,4	3:1	1:5
3	H0,300-PG2,8	0,300	0,100	2,80	0,4	3:1	1:7
4	H0,333-PG2,4	0,333	0,067	2,40	0,4	4,97:1	1:6
5	H0,317-PG2,8	0,317	0,083	2,80	0,4	3,82:1	1:7
6	H0,300-PG2,4	0,300	0,100	2,40	0,4	3:1	1:6
7	H0,317-PG2,4	0,317	0,083	2,40	0,4	3,82:1	1:6
8	H0,333-PG2,8	0,333	0,067	2,80	0,4	4,97:1	1:7
9	H0,333-PG2,0	0,333	0,067	2,00	0,4	4,97:1	1:5

***Pastaba.** Čia: H – hidroksipropilmetilceliuliozė, skaičius nurodo jos kiekį gramais; PG – propilenglikolis, skaičius nurodo jo kiekį gramais.

Siekiant nustatyti plėvelę formuojančių komponentų HPMC ir PG (nepriklausomų kintamųjų) įtaką plėvelių kokybės parametrams (priklausomiems kintamiesiems), pagal sudarytą planą, atliekami eksperimentai ir išmatuojamos pasirinktų kokybės parametrų reikšmės. Plėvelės vertinamos pagal jų fizikines ir mechanines savybes: plėvelės storį, drėgmės kiekį, *in vitro* tirpimo trukmę, lipnumą, tvirtumą, elastingumą ir pH. Gauti eksperimentiniai duomenys suvedami į eksperimentinio plano matricią ir naudojami matematiniam modeliui sudaryti bei optimizuotai polimerinės plėvelės sudėčiai gauti.

Pagal gautus eksperimentinio plano duomenis, atlikta jų statistinė analizė. Parinkti regresinės analizės modeliai ir nustatomi jų reikšmingumo lygmenys. Buvo gauti penki statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$) matematiniai modeliai ir sugeneruotos juos aprašančios algebrinės lygtys, kurios pateiktos 4 lentelėje.

4 lentelė. Regresinės analizės modeliai ir juos aprašančios lygtys

Matematinis modelis	Algebrinė lygtis
Tiesinis	$z_1 = -456,72150 + 1219,33622x + 144,88095y$
Tiesinis	$z_2 = -25,08997 + 118,23232x - 1,25729y$
Tiesinis	$z_3 = 12,77508 + 164,10774x - 12,65139y$
Dviejų faktorių sąveikos	$z_4 = -170,33840 + 589,92626x + 58,39720y - 196,96591xy$
Tiesinis	$z_5 = -4,33931 + 46,24242x + 1,24024y$

***Pastaba.** Čia: x – hidroksipropilmetilceliuliozės kiekis (g); y – propilenglikolio kiekis (g); z_1 – storis (μm); z_2 – drėgmės kiekis (%); z_3 – tirpimo trukmė (min.); z_4 – plyšimo jėga (N); z_5 – atstumas iki plyšimo (mm).

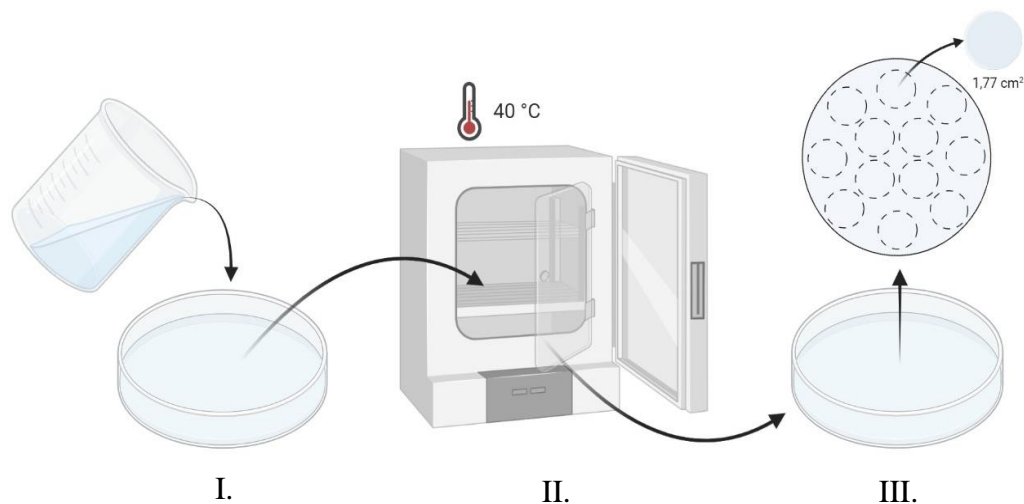
Siekiant rasti optimalią plėvelių sudėtį, pasirenkami svarbiausi atrankos kriterijai ir norimi jų reikšmingumo lygiai (žr. 2 lentelę). Šiam tikslui centrinės kompozicijos planas naudotas komponentų kiekiams prognozuoti, leidžiantiems suformuoti plėvelę, kuri pasižymėtų trumpiausio tirpimo (kriterijaus svarba 5+) ir didžiausio storio (kriterijaus svarba 3+) charakteristikomis.

2.4.2. Plėvelių gamyba tirpalo liejimo būdu

Polimerinių plėvelių gamyba buvo atliekama tirpalo liejimo būdu. Plėvelių gamybos eigą sudarė trys pagrindiniai etapai: polimerų tirpalo paruošimas ir liejimas; plėvelės džiovinimas; paruoštos plėvelės išėmimas iš formos ir pjaustymas į $1,77 \text{ cm}^2$ dydžio plėvelės mėginius (žr. 5 pav.). Pirmiausia buvo gaminamas vandeninis polimerų (HPMC ir PEO) tirpalas, kurį sudarantys šių atskirų polimerinių medžiagų kiekiai bei santykiai tarp jų pateikti 3 lentelėje. Atitinkami plėvelę formuojančių polimerinių medžiagų kiekiai buvo tirpinami išgrynintame vandenyje, kambario temperatūroje, kol visiškai išbrinko ir ištirpo [112].

Pagamintas 1,573 % vandeninis HPMC ir PEO polimerų tirpalas permaišomas ir išliejamas į $50,24 \text{ cm}^2$ paviršiaus ploto *Petri* lėkšteles. Pridedamas reikiamas kiekis plastifikatoriaus (žr. 3 lentelę) ir maišoma ant magnetinės maišyklės, kol gaunamas homogeniškas polimerų mišinio ir plastifikatoriaus tirpalas. Maišymas atliekamas pasirinktu 250 aps./min. greičiu, siekiant sumažinti oro burbuliukų susiformavimą tirpale.

Plėvelės džiovinimo procesas atliekamas *Petri* lėkštelę su išlietu polimeriniu tirpalu patalpinus į termostatą ir džiovinant $40 \text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje, kol pilnai susiformuoja pastovios masės plėvelė. Susiformavusi polimerinė plėvelė ($50,24 \text{ cm}^2$) išimama iš formos, pasveriamą ir supjaustoma į $1,77 \text{ cm}^2$ dydžio plėvelės mėginius.



5 pav. Pagrindiniai polimerinių plėvelių gamybos tirpiklio liejimo būdu etapai: 1) Vandeninio polimerų tirpalo liejimas; 2) Plėvelės džiovinimas 40 °C temperatūroje; 3) Plėvelės išėmimas iš formos ir pjaustymas į 1,77 cm² polimerinės plėvelės mėginius

Gaminant plėveles su įterpta veikliąja modeline medžiaga – dekspantenoliu, pagal anksčiau aprašytą metodiką buvo pagamintas 1,591 % vandeninis polimerų tirpalas. Dekspantenolio koncentracija vandeniame polimerų tirpale buvo 1 %, atitinkamai veikliosios medžiagos kiekis kompozicijoje sudarė 0,254 g. Pirmiausia į *Petri* lėkštelę (50,24 cm²) atsveriamas reikiamas kiekis dekspantenolio, užpilamas 25,146 g vandeninio polimerų tirpalu ir pridėjus plastifikatoriaus maišoma, kol gaunamas homogeniškas tirpalas. Tolesnė polimerinių plėvelių su įterptu dekspantenoliu gamybos eiga atliekama pagal anksčiau aptartą metodiką.

2.4.3. Masės vienodumo testas

Plėvelių masės vienodumo nustatymas atliekamas vertinant plėvelės (50,24 cm²) masę skirtingose jos vietose [7]. Iš kiekvienos sudėties eksperimentinės plėvelės (50,24 cm²) skirtingų vietų, atsitiktine tvarka paimtų 1,77 cm² dydžio mėginių (n = 15), masė nustatoma pasveriant juos atskirai analitinėmis svarstyklėmis, kurių tikslumas 0,0001 g. Apskaičiuota skirtingų sudėčių plėvelių vidutinė masė, standartinio (SN) ir santykinio standartinio (SSN) nuokrypio reikšmės.

Plėvelės masės vienodumo rezultatai vertinami remiantis Europos farmakopėjos 2.9.5 straipsnyje „Vienadozių preparatų masės vienodumas“ aprašytu testu, skirtu tablečių masės vienodumui įvertinti. Remiantis šia monografija, kai vidutinė farmacinės formos masė yra 80 mg ir mažesnė, leistinas atskirų dozavimo vienetų masės nuokrypis nuo vidutinės masės yra ≤ 10 %, o kai vidutinė masė yra 80–250 mg intervale, leidžiamas nuokrypis nuo vidutinės masės yra ≤ 7,5 % [31].

2.4.4. Storio vienodumo testas

Plėvelių storio vienodumo nustatymas atliekamas vertinant plėvelės (50,24 cm²) storį skirtingose jos vietose. Plėvelių storio vienodumas įvertinamas išmatuojant iš kiekvienos sudėties eksperimentinės plėvelės (50,24 cm²) skirtingų vietų, atsitiktine tvarka paimtų 1,77 cm² plėvelės mėginių (n = 15) storį, naudojantis skaitmeniniu mikrometru, kurio skiriamoji geba – 0,001 mm. Apskaičiuotas skirtingų sudėčių plėvelių vidutinis storis, SN ir SSN reikšmės. Eksperimentinių plėvelių storis visame 50,24 cm² plote vertinamas kaip vienodas, kai SSN < 10 %.

2.4.5. Drėgmės kiekio plėvelėse nustatymas

Drėgmės kiekio nustatymas buvo taikomas siekiant įvertinti likutinį drėgmės kiekį suformuotose plėvelėse, jas džiovinant iki pastovios masės. Drėgmės kiekis plėvelėje nustatytas naudojantis infraraudonųjų spindulių drėgmės analizatoriumi. Kiekvienos sudėties eksperimentinės plėvelės 1,77 cm² dydžio mėginiai (n = 4) yra iš anksto pasveriami ir kaitinami 90 °C temperatūroje, kol pasiekama nebekintanti jų masė. Plėvelės masės pokytis po jos kaitinimo parodo plėvelėje esančios drėgmės kiekį [81]. Rezultatai pateikiami procentine drėgmės kiekio išraiška, apskaičiuojamas vidutinis drėgmės kiekis plėvelėse ir SN.

2.4.6. Plėvelių pH nustatymas

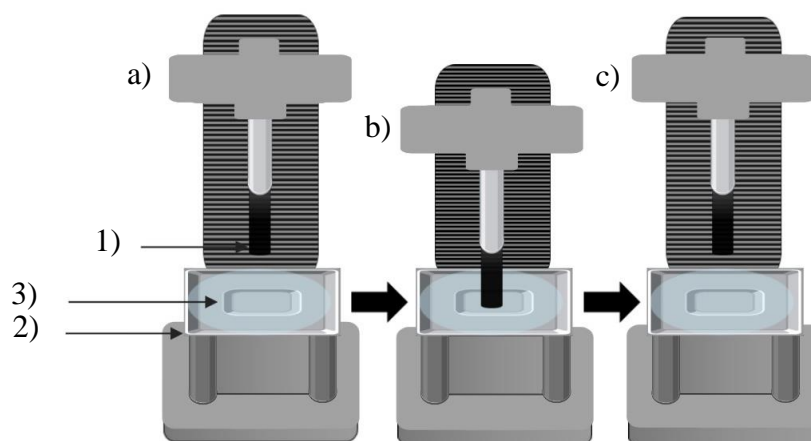
Plėvelės pH reikšmė nustatoma po penkis iš kiekvienos eksperimentinių plėvelių sudėties 1,77 cm² dydžio mėginius ištirpinus 50 ml išgryninto vandens tūryje, kambario temperatūroje ir pH metro elektrodu išmatavus gauto tirpalo pH. Tinkama pH reikšmė burnos gleivinės preparatams turėtų būti kuo artimesnė žmogaus burnos ertmėje esančios aplinkos pH ir turėtų atitikti sveiko žmogaus seilių pH, kuris yra 6,5–7,5 [68].

2.4.7. *In vitro* tirpimo testas

Plėvelių *in vitro* tirpimo trukmės nustatymas atliekamas naudojantis magnetine maišykle su kaitinamuoju paviršiumi. Kiekvienos eksperimentinių plėvelių sudėties 1,77 cm² dydžio mėginiai (n = 4), naudojant mėginio laikiklį, patalpinami vertikaliai į 100 ml išgryninto vandens tūrį. Testo metu fiksuojamas laikas, praėjęs nuo plėvelės kontakto su tirpinamąja terpe ir pradinių matomų plėvelės formos pokyčių (išbrinkimo), ir laikas, iki galutinio plėvelės ištirpimo, kai tirpinamoji terpė tampa skaidri ir nelieka jokių matomų plėvelės matricos dalių joje. Tyrimas atliekamas kontroliuojamomis sąlygomis: turinys maišomas 50 aps./min. greičiu, palaikant 37 ± 0,5 °C tirpinamosios terpės temperatūrą. Apskaičiuojama vidutinė plėvelių suirimo ir tirpimo trukmė bei SN.

2.4.8. Plėvelių lipnumo testas

Polimerinių plėvelių lipnumas buvo nustatytas naudojantis tekstūros analizatoriumi su 49 N apkrovos elementu ir mukoadhezijos įvertinimui skirtu įrangos priedu (A/MUC). Lipnumas buvo įvertintas išmatuojant jėgą, reikalingą cilindro formos zondui (P/10) atlipti nuo plėvelės paviršiaus, po iš anksto nustatytos jėgos ir trukmės kontakto. Zondo paviršiaus plotas, kuris lietsi prie plėvelės – 0,79 cm². Testo metu taikyti parametrai: zondo iki plėvelės (50,24 cm²) judėjimo greitis – 0,5 mm/sek. (žr. 6 pav. a), zondo kontakto su plėvelės bandiniu jėga – 0,5 N, kontakto trukmė – 10 sek. (žr. 6 pav. b) zondo atlipimo nuo plėvelės paviršiaus greitis– 0,1 mm/sek., grįžimo iki pradinės padėties (15 mm) greitis – 0,5 mm/sek. (žr. 6 pav. c).



6 pav. *In vitro* lipnumo nustatymo tyrimo su tekstūros analizatoriumi principinė schema: 1 – zondas; 2 – analizatoriaus platforma; 3 – polimerinės plėvelės pavyzdys. Proceso eiga: a) zondo judėjimas iki bandinio; b) zondo kontaktas su plėvelės paviršiumi; c) zondo judėjimas po kontakto pradinę padėtį

Kiekvienai eksperimentinių plėvelių sudėčiai, matavimai buvo pakartoti dešimt kartų, matuojant lipnumą skirtingose, atsitiktine tvarka parinktose plėvelės bandinio (50,24 cm²) vietose. Apskaičiuojama vidutinė plėvelių lipnumo reikšmė ir SN.

2.4.9. Plėvelių plyšimo testas

Polimerinių plėvelių mechaninės savybės, tokios kaip tvirtumas ir elastingumas, buvo nustatytos naudojantis tekstūros analizatoriumi su 49 N apkrovos elementu ir plėvelėms skirtu atraminio įrenginiu (HDP/FSR). Plėvelė (50,24 cm²) įtvirtinama horizontalioje padėtyje tarp dviejų plokščių, naudojant atraminį pagrindą su atitinkamo skersmens 10 mm anga centre. Matavimai pradami, kai sferinis zondas P/5S (Ø = 5 mm), judėdamas 1 mm/sek. greičiu, prisiliečia prie mėginio paviršiaus ir sistema pradeda registruoti zondo jėgą bei poslinkį (zondo maksimaliai nueinamas atstumas – 30 mm). Testo metu nustatytas plėvelės tvirtumas, išreikštas jėga (N), reikalinga plėvelei suplėšyti ir plėvelės elastingumas, išreikštas atstumu (mm), kuris yra matuojamas nuo zondo kontakto su plėvelės paviršiumi iki plėvelės plyšimo. Kiekvienai eksperimentinių plėvelių sudėčiai, matavimai buvo pakartoti keturis kartus, matuojant plyšimo jėgą ir atstumą skirtingose, atsitiktine tvarka parinktose plėvelės bandinio (50,24 cm²) vietose. Apskaičiuojama vidutinė plėvelių plyšimo jėga, vidutinis atstumas iki plyšimo momento ir SN.

2.4.10. Dekspantenolio kiekio vienodumo plėvelėse testas

Siekiant įvertinti dekspantenolio kiekio vienodumą visame plėvelės (50,24 cm²) plote, iš skirtingų plėvelės vietų, atsitiktine tvarka išpjaunami plėvelės 1,77 cm² dydžio mėginiai (n = 4) ir ištirpinami atskirai 50 ml išgryninto vandens tūryje. Gauti tirpalai filtruojami per membraninius PVDF filtrus su 0,20 μm skersmens poromis ir analizuojami ultraefektyviosios skysčių chromatografijos (UESC) metodu, detalizuotu 2.4.12 skyrelyje.

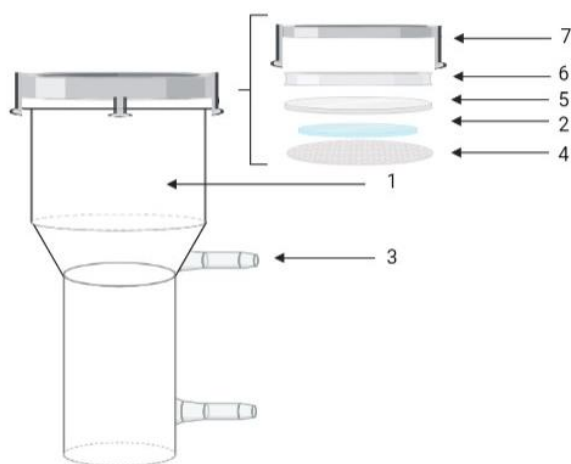
Pagal gautus analitinio metodo duomenis, apskaičiuojamas praktinis dekspantenolio kiekis (mg), esantis 1,77 cm² plėvelės mėginiuose ir palyginamas su teoriniu veikliosios medžiagos kiekiu remiantis fomule [15, 105, 106]:

$$\text{Vaisto dozės tikslumas, \%} = \frac{\text{Praktinis veikliosios medžiagos kiekis plėvelėje (mg)} \times 100}{\text{Teorinis veikliosios medžiagos kiekis plėvelėje (mg)}} \quad (1)$$

Veikliosios medžiagos kiekio vienodumo plėvelėse rezultatų įvertinimui buvo taikyta Europos farmakopėjos 2.9.6 straipsnyje „Vienadozių preparatų kiekio vienodumas“ nurodyta 85–115 % veikliosios medžiagos kiekio nuokrypio riba [31]. Laikoma, kad veikliosios medžiagos kiekis yra vienodas tarp 1,77 cm² dydžio plėvelės mėginių, kai SSN < 10 %.

2.4.11. *In vitro* dekspantenolio atpalaidavimo iš polimerinių plėvelių tyrimas

Siekiant įvertinti dekspantenolio atpalaidavimą iš polimerinių nešiklių sistemų, atliekamas veikliosios medžiagos atpalaidavimo tyrimas *in vitro* sąlygomis, naudojant Franz tipo difuzines celes (žr. 7 pav.). Dekspantenolio atpalaidavimo iš polimerinės plėvelės profilis buvo tiriamas keturiems kiekvienos kompozicijos 1,77 cm² dydžio plėvelės mėginiams. Kaip skiriamasis barjeras tarp donorinio ir akceptorinio skyriaus buvo naudojama PVDF membrana su 0,45 μm skersmens poromis. Efektyvus difuzijos plotas buvo 1,77 cm². Atpalaidavimo tyrime naudota akceptorinė terpė – 50 ml išgrynintas vanduo.



7 pav. Franz tipo vertikali difuzinė celė principinė schema: 1 – akceptorinė terpė; 2 – donorinė fazė (plėvelės mėginys); 3 – mėginio paėmimo anga; 4 – PVDF membrana; 5 – skaidrus mėginio palaikymo diskas; 6 – mėginio kameros žiedas; 7 – mėginio laikiklio gnybtas

Tyrimas atliekamas kontroliuojamomis sąlygomis – esant $37 \pm 0,5$ °C temperatūros akceptorinei terpei bei peristaltinio siurblio dėka palaikant nepertraukiamą 10 ml/min. terpės srautą sistemoje. Iš akceptorinės terpės skyriaus paimamas 1 ml akceptorinės terpės mėginio analizei. Mėginių paėmimas atliekamas atitinkamais laiko intervalais: po 0,25, 0,5, 0,75, 1 ir 2 val. Kiekvienas paimtas akceptorinės terpės mėginio tūris buvo pakeistas tuo pačiu tūriu šviežios terpės. Dekspantenolio kiekis, atpalaiduotas iš polimerinės nešiklio sistemos, buvo įvertintas taikant UESC metodą (žr. 2.4.12 skyrelį).

Siekiant įvertinti *in vitro* dekspantenolio atpalaidavimo iš polimerinės plėvelės matricos efektyvumą, apskaičiuojamas procentinis atpalaiduotas dekspantenolio kiekis ir suminis veikliosios medžiagos srautas, išreikštas atpalaiduotu vaisto kiekiu miligramais per kvadratinį centimetrą (mg/cm²).

2.4.12. Dekspantenolio kiekybinė analizė ultraefektyviosios skysčių chromatografijos metodu

Dekspantenolio kiekis surinktuose mėginiuose buvo nustatomas naudojantis chromatografinė sistema „Waters Acquity“ (Waters Acquity UPLC System, JAV), taikant Klinikinės farmacijos katedros laboratorijoje įdiegtą ir validuotą UESC analizės metodą. Chromatografinę sistemą sudarė

ultraefektyvusis skysčių chromatografas su atvirkštinių fazių kolonėle „Acquity UPLC BEH C18“, kurios matmenys – 2,1 mm × 50 mm, dalelių dydis – 1,7 μm, porų dydis – 130 Å. Naudota mobili fazė buvo sudaryta iš 0,1 % trifluoracto rūgšties vandeninio tirpalo (eliuentas A) ir metanolio (eliuentas B). Mobili fazė tiekama 0,6 ml/min. greičiu, izokratiniu eliuavimo režimu – 92 % eliuento A, 8 % eliuento B. Analizės trukmė – 3 min. Analizės metu palaikoma kolonėlės temperatūra – 25 °C. Mėginio injekcijos tūris – 1,0 μl. Dekspantenolio detekcija atlikta UV bangų regione esant 200 nm bangos ilgiui ir 1,209 min. sulaikymo trukmei. Analizės rezultatai išreikiami mikrogramais mililitre terpės (μg/ml). Kalibracinis grafikas apibrėžtas 8–256 μg/ml ribose.

2.5. Statistinė duomenų analizė

Eksperimentinio planavimo (angl. *design of experiments*) metodas buvo atliekamas naudojantis „Design-Expert 6“ (Stat-Ease Inc, JAV) statistine programine įranga. Tyrimo metu gautų rezultatų statistinėms vertėms (vidurkiams, standartiniams ir santykiniais standartiniams nuokrypiams) apskaičiuoti bei grafiniam jų vaizdinimui buvo naudojama „Microsoft Office Excel 2019“ (Microsoft Corporation, Redmond, JAV) elektroninės skaičiuoklės programinė įranga. Veikliosios medžiagos atpalaidavimo iš polimerinio nešiklio matricos kinetikos modeliui nustatyti buvo apskaičiuoti determinacijos koeficientai (R^2). Koreliacijoms tarp kintamųjų nustatyti ir ryšių stiprumui įvertinti buvo apskaičiuoti Spirmeno (angl. *Spearman*) ranginės koreliacijos koeficientai (r_s). Tyrimų rezultatai pateikti kaip vidurkiai (standartiniai nuokrypiai). Statistinė duomenų analizė buvo atlikta naudojantis „IBM SPSS Statistics 27“ (IBM, JAV). Statistiškai reikšmingiems gautų rezultatų skirtumams nustatyti buvo taikytas Mano-Vitnio U (angl. *Mann-Whitney U*) ir Kruskalo-Voliso (angl. *Kruskal-Wallis*) testas. Duomenų analizės metu taikytas statistinio reikšmingumo lygmuo buvo $\alpha = 0,05$. Gautų rezultatų glaudumui įvertinti taikytas SSN < 10 %.

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Pradinis eksperimentinių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių sudėčių modeliavimas

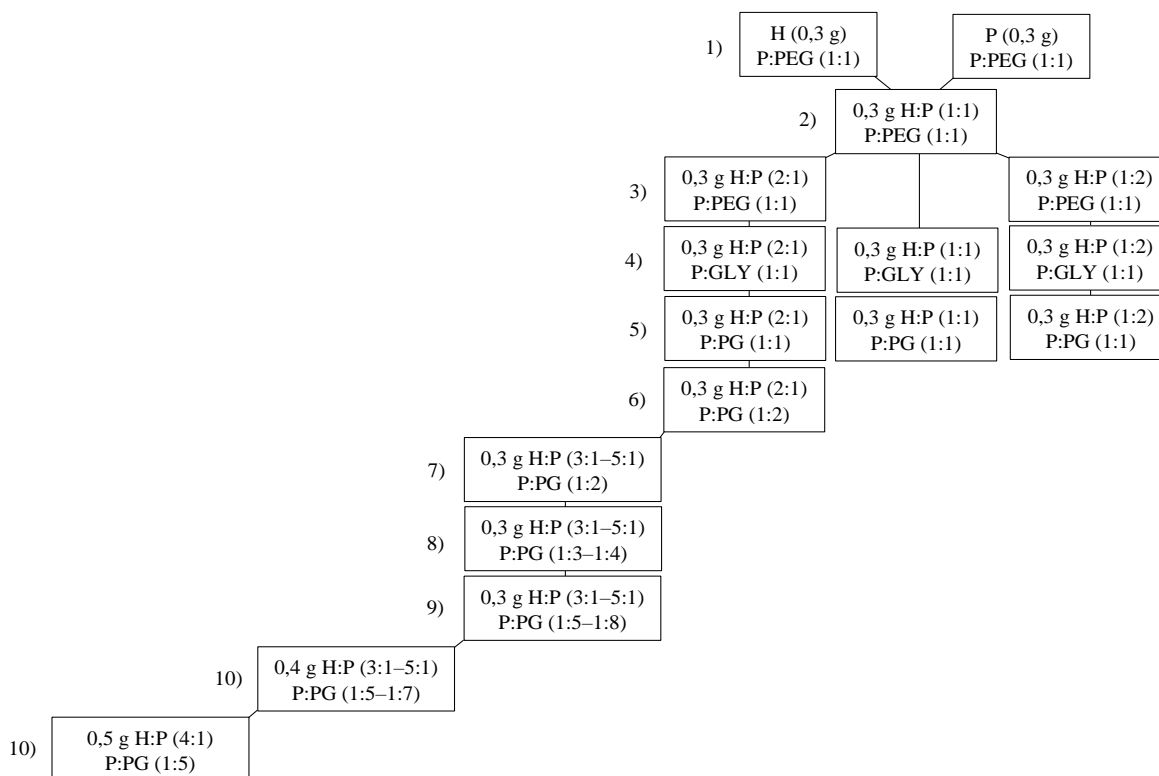
Pradiniame tyrimo etape, remiantis mokslinės literatūros duomenimis bei eksperimentinių bandymų rezultatais, buvo atliekama plėvelės matricą formuojančių pagalbinių medžiagų ir jų kiekių atranka, siekiant nustatyti plėvelę formuojančių komponentų ribas eksperimentiniam planui sudaryti. Plėvelės, sudarytos maišant du polimerus, paprastai pasižymi modifikuotomis fizikinėmis ir mechaninėmis savybėmis, palyginti su plėvelėmis, pagamintomis iš atskirų polimerinių komponentų [128]. Remiantis tuo, kad polimerų mišinio naudojimas gali pagerinti bendras polimerinės matricos charakteristikas [62], kaip pagrindinės plėvelės matricą formuojančios polimerinės medžiagos buvo pasirinktos hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC) ir polietileno oksidas (PEO). Literatūros duomenų analizė parodė, kad šių polimerinių medžiagų mišinio kombinacija yra suderinama [54], susidarant vandenilinio ryšio sąveikai tarp HPMC hidroksilo ir PEO eterinės grupės deguonies [11, 35] ir šios polimerinės medžiagos gali būti pritaikomos plėvelių gamyboje [2, 87, 88, 105, 106].

Pagrindinių komponentų pasirinkimas formuojant burnos plėveles yra grindžiamas tuo, kad HPMC pasižymi plėvelę formuojančiomis savybėmis [61], suteikia joms tinkamas mechanines savybes [27]. Šis hidrofiliškas celiuliozės polimeras kontakte su fiziologine burnos gleivine ir seilėmis lėtai hidratuoja ir brinksta, sudarydamas storą gelio sluoksnį. Tai suteikia plėvelei tinkamas adhezinės savybes [62], leidžiančias plėvelę išlaikyti absorbcijos vietoje ilgesnį laiką [65]. Mažos molekulinės masės PEO geba greitai hidratuoti ir ištirpti seilėse [18, 106]. Dėl tokių savybių, šio tipo polimeras užtikrina greitesnį vaisto atpalaidavimą iš polimerinės nešiklio sistemos [18, 25, 111].

Pasirinkus plėvelės matricą formuojančias polimerines medžiagas, kitas svarbus pradinių plėvelės sudėčių atrankos žingsnis buvo plastifikatoriaus, galinčio užtikrinti tinkamas plėvelės mechanines savybes, suteikiant joms elastingumo, parinkimas [32]. Mokslinėje literatūroje pranešama, kad plastifikatoriai, turintys hidroksilo grupes, užtikrina didesnę veiksmingumą ir geresnį suderinamumą su celiuliozės pagrindu pagamintais polimerais [29]. Pradiniuose plėvelių atrankos tyrimuose, siekiant ištirti įvairių plastifikatorių suderinamumą su pasirinktais polimerais, į kompoziciją buvo įtraukti trijų tipų plastifikatoriai. Glicerolis, propilenglikolis ir polietilenglikolis yra vieni iš dažniausiai naudojamų plastifikuojančių medžiagų polimerinių plėvelių gamyboje ir dėl šios priežasties buvo įtraukti į pradinių sudėčių planavimo tyrimus [69].

Pradinių tyrimų metu, siekiant atrinkti tinkamą santykį tarp plėvelę formuojančių komponentų, buvo vertinama jų kiekio kompozicijoje įtaka plėvelės susiformavimui. Eksperimentinių plėvelių sudėčių paieškos eiga pavaizduota 8 paveiksle. **Pirmame atrankos etape** buvo gaminamos plėvelės atskirai tik iš HPMC ir PEO, kai šių polimerinių medžiagų kiekis buvo 0,3 g ir naudojamas plastifikatorius (PEG), santykiu 1:1. Šioje kombinacijoje susiformavo tik HPMC plėvelės. **Antrame etape** šios polimerinės medžiagos buvo derinamos kartu santykiu 1:1, išlaikant tą patį bendrą polimerų ir plastifikatoriaus (PEG) kiekį. Nustatyta, kad į kompoziciją įtraukiant vienodą HPMC ir PEO kiekį, santykiu 1:1, plėvelė nesusiformavo. **Trečiame etape**, išlaikant tas pačias sąlygas, nuspręsta didinti PEO kiekį kompozicijoje. Kai kompozicijoje PEO polimero kiekis buvo 2 kartus didesnis nei HPMC, buvo stebimas plėvelės matricos nesusiformavimas. Panaši tendencija taip pat pastebėta ir moksliniame tyrime, kuriame nustatyta, kad polimerų mišinys PEO / HPMC yra suderinamas, kai mišinį sudaranti HPMC dalis yra 50 % ar didesnė [54]. Todėl toliau buvo nuspręsta didinti hidrofiliškos

celiuliozės polimero kiekį kompozicijoje. Padidinus HPMC kiekį dukart, santykiu 2:1 (HPMC:PEO) ir kompozicijoje esant plastifikatoriui (PEG) santykiu 1:1, buvo stebimas plastifikatoriaus nesurišimas į kompoziciją, todėl plėvelės vertintos kaip pilnai nesusiformavusios. **Ketvirtame etape** buvo nuspręsta keisti plastifikatorių ir į plėvelės kompoziciją įtraukti glicerolį. Glicerolio naudojimas plėvelės kompozicijoje parodė analogišką rezultatą ir šis plastifikatorius buvo atmestas kaip netinkamas pilnam polimerinės plėvelės suformavimui bei neįtrauktas į tolesnius sudėčių atrankos tyrimus.



8 pav. Eksperimentinių plėvelių sudėčių paieškos eiga: čia H – hidroksipropilmetilceliuliozė; P – polietileno oksidas; PG – propilenglikolis; gramai nurodo bendrą polimerų mišinio kiekį

Penktame pradinių tyrimų etape buvo gaminamos HPMC ir PEO mišinio plėvelės kaip plastifikatorių naudojant propilenglikolį (PG). Plėvelės, kurias sudarė 0,3 g HPMC ir PEO santykiu 1:1 ir 1:2, o santykis tarp polimerų mišinio ir plastifikatoriaus (PG) buvo 1:1, nesusiformavo. Šioje kompozicijoje padidinus HPMC kiekį dukart, santykiu 2:1 (HPMC:PEO), plėvelės susiformavo, tačiau buvo nelipnios ir netvirtos, kadangi plėvelės plyšdavo išėmimo iš formos metu. **Šeštame etape** siekiant sumažinti šios kompozicijos plėvelės trapumą ir norint padidinti jos elastingumą, nuspręsta padidinti plastifikatoriaus (PG) kiekį, santykiu 1:2 (polimerų mišinys:PG). Toks kompozicijos sudėties pokytis nepakeitė plėvelės savybių – ji išliko netvirta, todėl tolesniems jos savybių vertinimo tyrimams plėvelė buvo netinkama.

Atsižvelgiant į prieš tai gautus rezultatus, **septintame pradinių tyrimų etape** nuspręsta didinti HPMC kiekį kompozicijoje, santykiu 3:1 (HPMC:PEO), išlaikant 1:2 santykį tarp polimerų mišinio ir plastifikatoriaus (PG). Pastebėta, kad tris kartus didesnis HPMC kiekis kompozicijoje leido gauti tvirtas ir šiek tiek lanksčias polimerines plėveles. Nustačius tokią tendenciją ir siekiant maksimaliai padidinti šias HPMC polimero suteikiamas savybes, nuspręsta pagaminti kompozicijas, kuriose santykis tarp celiuliozės polimero ir PEO yra 4:1 ir 5:1. Analogiškai, **aštuntame etape**, šiose

kompozicijose nuspręsta didinti ir plastifikatoriaus (PG) kiekį ir gaminti plėvelių kompozicijas, kuriose santykis polimerų mišinys:PG buvo 1:3–1:4. Visos, iš šiame atrankos etape išbandytų kompozicijų, plėvelės susiformavo, tačiau nepasižymėjo lipnumu.

Remiantis literatūros duomenimis, kurie teigia, kad didesnė nei 5% PG koncentracija lemia ne tik elastingų, bet ir lipnių plėvelių susiformavimą [6], **devintame sudėčių atrankos žingsnyje** nuspręsta didinti plastifikatoriaus (PG) kiekį, išlaikant jo santykį kompozicijoje 1:5–1:8 (polimerų mišinys:PG). Tokie plastifikatoriaus (PG) kiekio pokyčiai plėvelių kompozicijose leido suformuoti plėveles, kurios buvo ne tik pakankamai tvirtos ir elastingos, bet ir lipnios. Šiame etape atmestas 1:8 santykis tarp polimerų mišinio ir plastifikatoriaus, nustačius, kad toks plastifikatoriaus kiekis kompozicijoje pilnai nesusirišo ir buvo stebimas jo perteklius ant *Petri* lėkštelės dugno.

Dešimtame eksperimentinių plėvelių sudėčių planavimo etape, siekiant padidinti polimerinių plėvelių storį, buvo gaminamos HPMC ir PEO plėvelės, kurių kompozicijoje bendras polimerinių medžiagų kiekis buvo 0,4 ir 0,5 g. Visos plėvelės, kuriose bendras polimerų mišinio kiekis buvo 0,4 g, susiformavo ir buvo vertintos kaip tinkamos tolesniems jų savybių nustatymo tyrimams. Šios atrankos etapo metu nustatyta, kad 0,5 g bendras polimerų mišinio kiekis, esant 4:1 santykiui tarp HPMC ir PEO ir 1:5 santykiui polimerų mišinys:PG, buvo netinkamas plėvelių gamybai tirpalo liejimo būdu, nes neužtikrino technologiškai sklandaus proceso, kadangi gaunamas vandeninis polimerų tirpalas buvo pernelyg klampus ir netinkamas išliejimui į plėvelės gaminimo formą.

Atlikus preliminarius sudėčių atrankos eksperimentus ir įvertinus gautus rezultatus nustatyta, kad tinkamas bendras HPMC ir PEO kiekis plėvelės kompozicijoje galėtų būti 0,3–0,4 g, tačiau buvo pasirinkta į eksperimentinį planą kaip bendrą polimerų mišinio kiekį įtraukti 0,4 g. Pradinių tyrimų metu atrinktas santykis tarp HPMC ir PEO – nuo 3:1 iki 5:1. Eksperimentiškai įvertinus, kad šių polimerinių medžiagų derinio plėvelės efektyviausiai buvo plastifikuojamos propilenglikoliu (PG), suteikiant joms lipnumo, šis plastifikatorius buvo įtrauktas į kompozicijų sudėtį kaip pagrindinė plastifikuojanti pagalbinė medžiaga, išlaikant santykį tarp polimerų mišinio ir plastifikatoriaus – nuo 1:5 iki 1:7. Atsižvelgiant į tai, kad HPMC ir PG kiekiai plėvelių sudėtyse buvo reikšmingi, lyginant su PEO, nuspręsta pastaruosius komponentus įtraukti eksperimentinį planą ir įvertinti jų įtaką pasirinktų plėvelės kokybės parametrų reikšmėms. Sudarant eksperimentinį planą, nurodytos šios polimerinių plėvelių matricos komponentų (nepriklausomų kintamųjų) ribos trimis lygiais: HPMC kiekis 0,300–0,333 g, PG kiekis 2,0–2,8 g (žr. 2 lentelę). Tolesniame tyrimo etape įvertinama šių skirtingų sudėčių plėvelių kokybė, atliekant fizikinių ir mechaninių savybių vertinimą.

3.2. Eksperimentinių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių kokybinių parametrų įvertinimas

Pagal sudarytą eksperimentinį planą (žr. 3 lentelę) atliekamas hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių (be veikliosios medžiagos) kokybinių parametrų vertinimas. Įvertintos šios eksperimentinių polimerinių plėvelių charakteristikos: fizikinės (masės ir storio vienodumas, drėgmės kiekis, pH, *in vitro* tirpimo trukmė) ir mechaninės (lipnumas, tvirtumas, elastingumas). Šie kokybės parametrai yra pagrindiniai ir jų nustatymas yra būtinas, norint įvertinti pagamintų plėvelių tinkamumą tolesniam vystymui.

Siekiant įvertinti, ar naudota plėvelių gamybos technologija gali užtikrinti tolygių plėvelių gavimą, svarbu atlikti plėvelių masės ir storio vienodumo nustatymą, atsižvelgiant į tai, kad šie kokybiniai parametrai yra tiesiogiai susiję su vaisto dozės tikslumu, o tinkamas burnos plėvelės storis užtikrina

glaudų jos prisitvirtinimą prie burnos gleivinės ir daro įtaką patogiam jos vartojimui [81]. Kadangi šios polimerinės plėvelės skirtos vartoti burnos ertmėje, būtina įvertinti jų pH atitikimą vartojimo vietos aplinkai (pH 6,5–7,5) [68], atsižvelgiant į tai, kad labiau rūgštinės arba šarminės plėvelės gali sukelti burnos gleivinės dirginimą [80]. Dėl higroskopinio ir drėgmę išlaikančio pagalbinių medžiagų pobūdžio, svarbu įvertinti ir drėgmės kiekį plėvelėje, nes jis turi įtakos plėvelių mechaninėms savybėms, lipnumui ir stabilumui [52]. Norint, kad veiklioji medžiaga būtų efektyviai absorbuojama per burnos gleivinę, siekiama išlaikyti polimerinę plėvelę absorbcijos vietoje ilgesnę laiko trukmę [118]. Dėl šios priežasties, pageidautina, kad plėvelės pasižymėtų adhezinėmis savybėmis, todėl pagamintų plėvelių lipnumo įvertinimas yra svarbus jų kokybės parametras. Burnos gleivinės plėvelės „turėtų būti tinkamo mechaninio tvirtumo, kad būtų atsparios ir nebūtų pažeidžiamos naudojimo metu“ [31 p. 922] ir pakankamai elastingos, kad būtų užtikrinama glaudi sąveika su gleivine [7]. Atsižvelgiant į tai, nuspręsta atlikti eksperimentinių plėvelių mechaninių savybių (tvirtumo, elastingumo) įvertinimą. Plėvelės matricą sudarančių polimerinių medžiagų tipas ir kiekis kompozicijoje yra svarbus ne tik suteikiant burnos plėvelei būtinas mechanines savybes, bet ir veikliosios medžiagos nešiklio tirpimo trukmei [29]. Todėl polimerinės plėvelės tirpimo trukmės įvertinimas yra svarbus burnos plėvelių kokybės parametras, parodantis galimą veikliosios medžiagos atpalaidavimo iš polimerinės nešiklio sistemos greitį [30].

3.2.1. Eksperimentinių polimerinių plėvelių fizikinių savybių įvertinimas

Plėvelių masės vienodumo vertinimas. Eksperimentinių plėvelių masės vienodumo rezultatai pateikti 5 lentelėje. Nustatyta, kad 1,77 cm² dydžio plėvelės mėginių vidutinė masė buvo 0,057–0,119 g. Plėvelių svorio didėjimas priklausė nuo plastifikatoriaus kiekio kompozicijoje. Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) stiprią tiesioginę koreliaciją ($r = 0,791$) tarp plėvelės masės ir plastifikatoriaus kiekio kompozicijoje.

5 lentelė. Eksperimentinių polimerinių plėvelių fizikinės charakteristikos

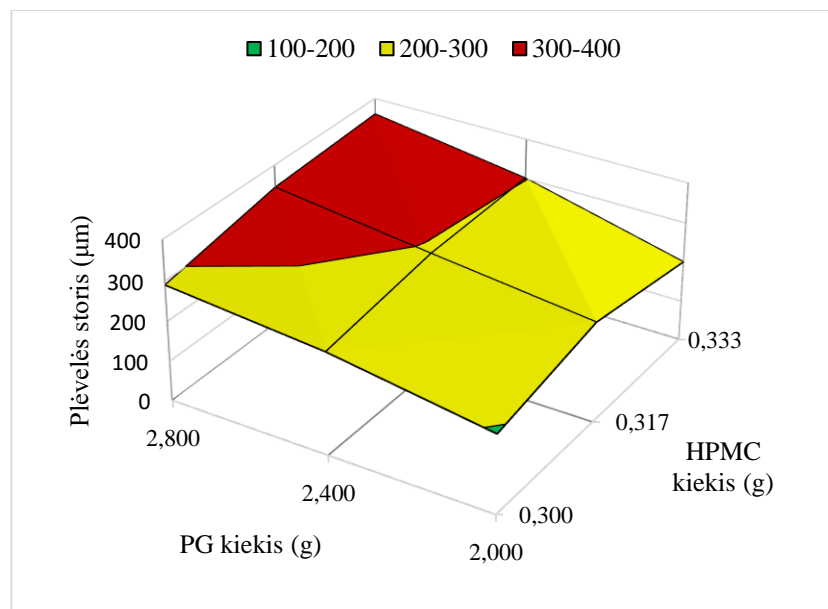
Nr.	Plėvelės kompozicijos kodas*	Vidutinė 1,77 cm ² plėvelės masė, mg	Santykinis standartinis nuokrypis (SSN), %	Plėvelės pH reikšmė
1	H0,317-PG2,0	0,075 (0,003)	3,7	7,0
2	H0,300-PG2,0	0,057 (0,003)	4,5	6,9
3	H0,300-PG2,8	0,088 (0,003)	2,9	7,1
4	H0,333-PG2,4	0,093 (0,007)	7,2	6,8
5	H0,317-PG2,8	0,109 (0,004)	4,0	6,8
6	H0,300-PG2,4	0,074 (0,006)	8,2	6,9
7	H0,317-PG2,4	0,089 (0,004)	4,4	6,9
8	H0,333-PG2,8	0,119 (0,008)	6,9	6,9
9	H0,333-PG2,0	0,065 (0,005)	8,1	7,1

***Pastaba.** Čia: H – hidroksipropilmetilceliuliozė, skaičius nurodo jos kiekį gramais; PG – propilenglikolis, skaičius nurodo jo kiekį gramais.

Eksperimentinių plėvelių masė visame plote (50,24 cm²) laikoma vienoda, kai atskirų 1,77 cm² dydžio plėvelės mėginių masės SSN $\leq 7,5$ % (kai vidutinė 50,24 cm² plėvelės masė 80–250 mg) ar SSN ≤ 10 % (kai vidutinė 50,24 cm² plėvelės masė ≤ 80 mg) [31]. Atitinkamai išmatavus eksperimentinių plėvelių masę SSN buvo 2,9–8,2 %. Gauti rezultatai rodo, kad plėvelės yra vienodos dėl nereikšmingų ir priimtinių jų masės reikšmių nuokrypių, o taikyta tirpalo liejimo technologija ir

gamybai naudotas *Petri* lėkštelės paviršius leidžia pagaminti tolygias plėveles, į kurias įterpus veikliąją medžiagą galėtų būti užtikrinamas vienodas jos pasiskirstymas polimerinėje plėvelėje [84].

Plėvelių storio vienodumo vertinimas. Eksperimentinių plėvelių storio priklausomybė nuo plėvelę sudarančių komponentų kiekio pavaizduota paviršiaus atsako diagramoje (žr. 9 pav.). Analizuojant storio vienodumo rezultatus nustatyta, kad 1,77 cm² dydžio plėvelės mėginių storis skirtingose jų kompozicijose buvo 196–360 μm.



9 pav. Eksperimentinių polimerinių plėvelių storio vienodumo paviršiaus atsako diagrama

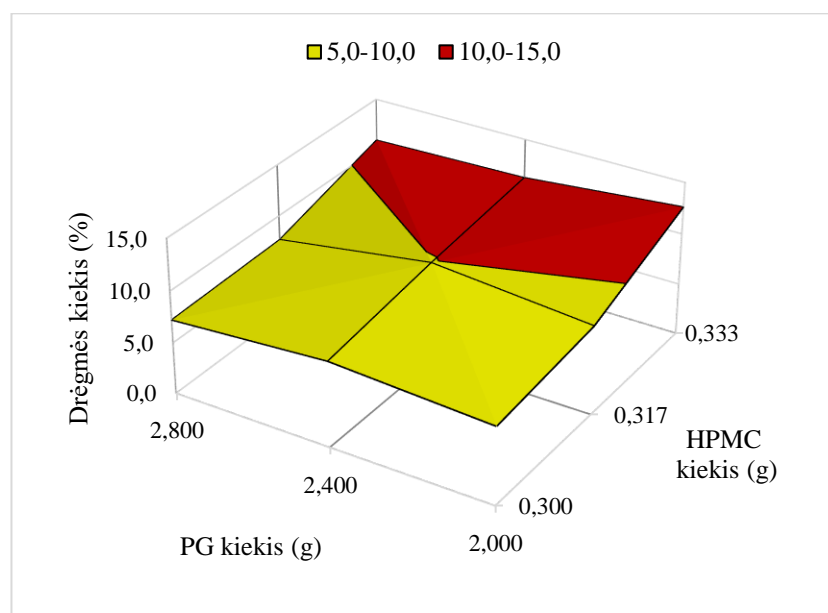
H0,300-PG2,0 kompozicijos plėvelės storis buvo mažiausias, atitinkamai 196 (10) μm ir nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šios kompozicijos ir H0,333-PG2,0 bei H0,317-PG2,0 kompozicijų plėvelių, kurių sudėtyje buvo mažiausias PG kiekis (2,0 g). Atitinkamai šių plėvelių storis buvo 202 (16) μm ir 250 (9) μm. Priešingai, H0,333-PG2,8 kompozicijos plėvelės storis buvo didžiausias, atitinkamai 360 (32) μm ir nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šios kompozicijos ir H0,300-PG2,8 bei H0,317-PG2,8 kompozicijų plėvelių, kurių sudėtyje buvo didžiausias PG kiekis (2,8 g). Atitinkamai šių plėvelių storis buvo 290 (5) μm ir 345 (13) μm. Tarp mažiausio ir didžiausio storio plėvelių kompozicijų nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas. Vertinant plėvelių storio vienodumą, visų plėvelės kompozicijų SSN neviršijo 10 % ribos ir buvo intervale 1,8–8,9 %.

Plėvelės storis tiesiogiai koreliavo su plastifikatoriaus (PG) kiekiu kompozicijoje. Statistinės duomenų analizės metu nustatyta statistiškai reikšminga ($p < 0,01$) stipri tiesioginė koreliacija ($r = 0,843$) tarp plėvelės storio ir plastifikatoriaus kiekio. Gautus rezultatus patvirtina mokslinėje literatūroje aprašytas tyrimas, kuriame burnos plėvelės storio padidėjimas buvo siejamas su plastifikatoriaus (PG) pridėjimu į plėvelės sudėtį ir jo kiekio didėjimu kompozicijoje, kai plėvelėje buvo išlaikomas toks pat polimerinės medžiagos kiekis [48].

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, plėvelės, kurių storis siekia 50–1000 μm, išskiriamos kaip tinkamos vartoti burnos ertmėje [81]. Visų eksperimentinių plėvelių storis yra priimtinosiose ribose ir tokios plėvelės gali būti vartojamos burnos ertmėje.

Plėvelių pH vertinimas. Skirtingų polimerinių plėvelių kompozicijų 1,77 cm² dydžio plėvelės mėginių pH buvo 6,8–7,1 (žr. 5 lentelę). Nustatyta, kad pagamintos plėvelės atitinka burnos gleivinės preparatams keliamą pH reikšmių kriterijų (pH 6,5–7,5) [68] ir gali būti tinkamos vartoti burnos ertmėje, nesukeliant gleivinės dirginimo.

Drėgmės kiekio plėvelėse vertinimas. Eksperimentinių plėvelių drėgmės kiekio priklausomybė nuo plėvelę sudarančių komponentų kiekio pavaizduota paviršiaus atsako diagramoje (žr. 10 pav.). Analizuojant drėgmės kiekio rezultatus, nustatyta, kad procentinis drėgmės kiekis skirtingose polimerinių plėvelių kompozicijose buvo 7,2–12,6 %.



10 pav. Eksperimentinių polimerinių plėvelių drėgmės kiekio paviršiaus atsako diagrama

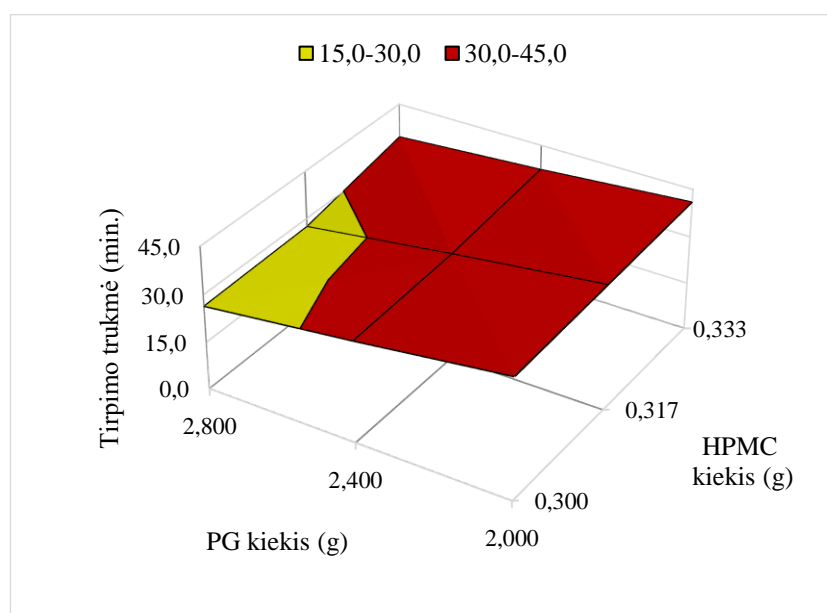
H0,300-PG2,8 kompozicijos plėvelėje drėgmės kiekis buvo mažiausias, atitinkamai 7,2 (0,6) % ir nebuvo nustatyta statistškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šios kompozicijos ir H0,300-PG2,0 bei H0,317-PG2,8 kompozicijų plėvelių, kuriose drėgmės kiekis atitinkamai buvo 7,5 (0,3) % ir 7,6 (0,5) %. Priešingai, H0,333-PG2,0 kompozicijos plėvelėje drėgmės kiekis buvo didžiausias, atitinkamai 12,6 (0,3) %. Tarp mažiausią ir didžiausią drėgmės kiekį turinčių plėvelių kompozicijų nustatytas statistškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas.

Pastebėta, kad didėjant HPMC kiekiui kompozicijoje, drėgmės kiekis plėvelėje didėja. Statistinė duomenų analizė parodė statistškai reikšmingą ($p < 0,01$) stiprią tiesioginę koreliaciją ($r = 0,896$) tarp plėvelės drėgmės ir HPMC kiekio plėvelėje. Priešingai, didėjant PEO kiekiui kompozicijoje, drėgmės kiekis plėvelėje statistškai reikšmingai ($r = -0,896$, $p < 0,01$) mažėja. Tokį gautų rezultatų dėsningumą patvirtina mokslinėje literatūroje aprašytas tyrimas, kuriame teigiama, kad dėl hidrofiliinio HPMC pobūdžio, didesnis drėgmės kiekis plėvelėje siejamas su šio polimero koncentracijos didėjimu plėvelių kompozicijoje [110].

Remiantis literatūroje pateiktomis rekomendacijomis, drėgmės kiekis burnos plėvelėse neturėtų viršyti 5 % ribos [81]. Kito tyrimo rezultatai parodė, kad analizuojant drėgmės kiekį, esantį komercinėse burnos plėvelėse, buvo nustatyta mažesnė nei 10 % drėgmė, o daugumoje šių plėvelių mažesnė nei 5 % [11]. Tačiau Visser ir kitų mokslininkų tyrime patvirtinama, kad plėvelės, kuriose drėgmės kiekis buvo iki 10 %, pasižymėjo reikiamomis savybėmis ir buvo tinkamos naudojimui [122].

Atsižvelgiant į šias rekomendacijas, didžioji dalis į eksperimentinį planą įtrauktų plėvelių kompozicijų, išskyrus sudėtis, kuriose HPMC kiekis buvo didžiausias (0,333 g), tenkina keliamus reikalavimus ir neviršija 10 % drėgmės kiekio ribos.

Plėvelių *in vitro* tirpimo trukmės vertinimas. Eksperimentinių plėvelių *in vitro* tirpimo trukmės priklausomybė nuo plėvelę sudarančių komponentų kiekio pavaizduota paviršiaus atsako diagramoje (žr. 11 pav.). Atlikus plėvelių *in vitro* tirpimo testą, nustatyta, kad pirmieji plėvelių pokyčiai stebimi iškart po kontakto su tirpinamąja terpe, o po 3,4–4,5 min., polimerinei matricai pradėjus brinkti, prarandama jos pradinė forma. Toliau tęsiant tirpinimo procesą, fiksuotas polimerinės matricos visiško ištirpimo laikas. Skirtingų sudėčių plėvelių *in vitro* tirpimo trukmė, esant 37 °C tirpinamosios terpės temperatūrai, buvo 26,4–41,0 min.



11 pav. Eksperimentinių polimerinių plėvelių tirpimo trukmės paviršiaus atsako diagrama

H0,300-PG2,8 kompozicijos plėvelės tirpimo trukmė buvo mažiausia, atitinkamai 26,4 (2,6) min. ir nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šios kompozicijos ir H0,317-PG2,8 kompozicijos plėvelės, kurios tirpimo trukmė buvo 27,4 (2,5) min. Priešingai, H0,333-PG2,0 kompozicijos plėvelės tirpimo trukmė buvo didžiausia, atitinkamai 41,0 (1,1) min. ir nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šios kompozicijos ir H0,317-PG2,0 kompozicijos plėvelės, kurios tirpimo trukmė buvo 39,4 (0,9) min. Tarp greičiausiai ir lėčiausiai ištirpusių plėvelių kompozicijų nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas.

Skirtingas plastifikatoriaus kiekis eksperimentinių plėvelių sudėtyse turėjo reikšmingos įtakos jų tirpimo trukmei. Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,01$) stiprią netiesioginę koreliaciją ($r = -0,843$) tarp tirpimo trukmės ir PG kiekio plėvelėje. Nustatyta, kad PG kiekio didėjimas plėvelėse pagreitino šių ištirpimą. Toks gautų rezultatų dėsningumas siejamas su plastifikatoriaus (PG) poveikiu susilpninti tarp molekulinės jėgas tarp gretimų polimero grandinių ir polimero-polimero sąveikos mažinimu, tokiu būdu palengvinant plėvelės sąveiką su tirpikliu [74].

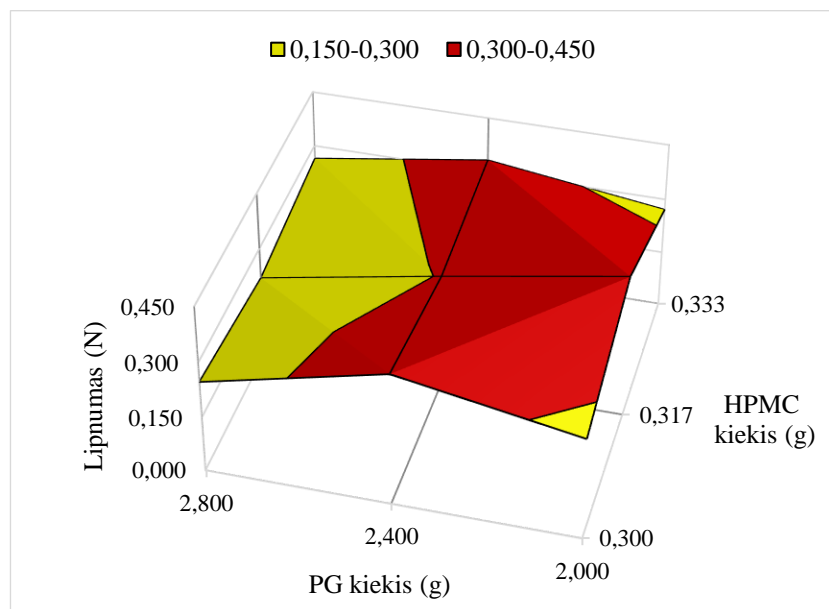
Didesnė HPMC koncentracija kompozicijoje taip pat reikšmingai paveikė eksperimentinių plėvelių *in vitro* tirpimo trukmę. Statistinių duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp plėvelių kompozicijų, kurių sudėtyje buvo 0,300 g ir 0,333 g HPMC. Padidinus HPMC polimero

koncentraciją, plėvelių tirpimo trukmė pailgėjo. Gautų rezultatų dėsningumą patvirtina mokslinės literatūros tyrimai, aprašantys HPMC pagrindu pagamintas burnos plėveles, kuriuose nustatyta, kad didėjanti hidrofilinio celiuliozės polimero koncentracija plėvelės sudėtyje, plėvelei išbrinkus vandenyje, lemia didesnę susidariusio gelio sluoksnio klampumą, kuris sulėtina vandens molekulių prasiskverbimą bei pailgina plėvelės suirimo / tirpimo trukmę [34, 60, 80, 112].

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, atsižvelgiant į tirpimo trukmę, plėvelės skirstomos į tris kategorijas: greitai tirpstančias (1–30 sek.), vidutiniškai tirpstančias (1–30 min.) ir lėčiau tirpstančias (> 30 min.) [42]. Gauti eksperimentinių plėvelių *in vitro* tirpimo testo rezultatai parodė, kad tokių sudėčių plėvelės gali būti tinkamesnės vartoti ilgesniam laikui, priskiriant jas vidutiniškai tirpstančių (1–30 min.) ar lėčiau (> 30 min.) tirpstančių plėvelių kategorijai.

3.2.2. Eksperimentinių polimerinių plėvelių mechaninių savybių įvertinimas

Plėvelių lipnumo vertinimas. Eksperimentinių plėvelių lipnumo priklausomybė nuo plėvelę sudarančių komponentų kiekio pavaizduota paviršiaus atsako diagramoje (žr. 12 pav.). Nustatyta jėga (N), reikalinga zondui atlipti nuo skirtingų kompozicijų eksperimentinių plėvelių paviršiaus, buvo 0,217–0,386 N.

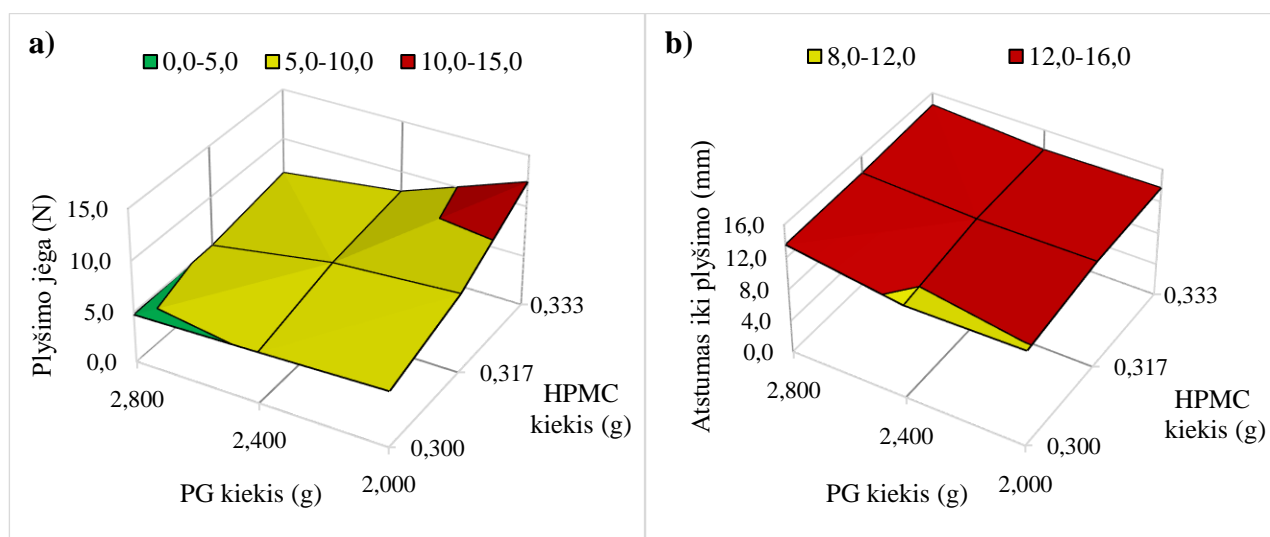


12 pav. Eksperimentinių polimerinių plėvelių lipnumo paviršiaus atsako diagrama

H0,317-PG2,0 kompozicijos plėvelės lipnumas buvo didžiausias, atitinkamai 0,386 (0,016) N ir nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šios kompozicijos ir H0,317-PG2,4, H0,333-PG2,4 bei H0,300-PG2,4 kompozicijų plėvelių, kurių lipnumas buvo 0,304–0,358 N. Priešingai, H0,317-PG2,8 kompozicijos plėvelės lipnumas buvo mažiausias, atitinkamai 0,217 (0,024) N ir nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šios kompozicijos ir H0,300-PG2,8, H0,333-PG2,8, H0,333-PG2,0 ir H0,300-PG2,0 kompozicijos plėvelių, kurių lipnumas buvo 0,248–0,276 N. Tarp mažiausiu ir didžiausiu lipnumu pasižymėjusių plėvelių kompozicijų nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas.

Plėvelių tvirtumo ir elastingumo vertinimas. Eksperimentinių plėvelių a) tvirtumo, išreikšto jėga (N), reikalinga plėvelei suplėšyti, ir b) plėvelių elastingumo, išreikšto atstumu (mm) iki plyšimo momento, priklausomybė nuo plėvelę sudarančių komponentų kiekio pavaizduota paviršiaus atsako

diagramose (žr. 13 pav.). Nustatyta jėga, reikalinga skirtingų kompozicijų eksperimentinėms plėvelėms suplėšyti, buvo 4,7–12,4 N.



13 pav. Eksperimentinių polimerinių plėvelių a) plyšimo jėgos ir b) atstumo iki plyšimo momento paviršiaus atsako diagramos

H0,333-PG2,0 kompozicijos plėvelės tvirtumas buvo didžiausias, atitinkamai plyšimo jėga 12,4 (0,3) N. Priešingai, H0,300-PG2,8 kompozicijos plėvelė buvo mažiausiai tvirta, atitinkamai plyšimo jėga 4,7 (0,1) N ir nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šios kompozicijos ir H0,300-PG2,4, H0,317-PG2,8 bei H0,300-PG2,0 kompozicijų plėvelių, kurių plyšimo jėga atitinkamai buvo 5,1–5,5 N. Tarp mažiausiu ir didžiausiu tvirtumu pasižymėjusių plėvelių kompozicijų nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas.

Analizuojant eksperimentinių plėvelių plyšimo jėgos priklausomybę nuo komponentų kiekio kompozicijoje, nustatyta, kad plėvelių tvirtumas priklausė nuo HPMC kiekio kompozicijoje. Statistinės duomenų analizės metu nustatyta statistiškai reikšminga ($p < 0,01$) stipri tiesioginė koreliacija ($r = 0,767$) tarp plėvelės tvirtumo ir HPMC kiekio. Priešingai, didėjant PEO kiekiui kompozicijoje, plėvelės tvirtumas statistiškai reikšmingai ($r = -0,767$, $p < 0,01$) mažėja. Gauti eksperimentinių plėvelių tvirtumo vertinimo rezultatai atitinka mokslinėje literatūroje aprašytų tyrimų rezultatus, kuriuose teigiama, kad padidinus HPMC koncentraciją kompozicijoje, atitinkamai padidėja ir jėga, reikalinga plėvelei suplėšyti [34, 60, 69].

Pastebėta, kad HPMC lėmė ne tik didesnę plėvelių tvirtumą, tačiau ir padidino jų elastingumą (žr. 13 pav. b). Nustatytas atstumas, kurį zondas nueina nuo kontakto su plėvelės paviršiumi iki jos plyšimo, skirtingų kompozicijų eksperimentinėse plėvelėse buvo 11,7–14,5 mm. H0,333-PG2,8 kompozicijos plėvelės elastingumas buvo didžiausias, atitinkamai atstumas iki plyšimo 14,5 (1,0) mm ir nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šios kompozicijos ir H0,317-PG2,4, H0,317-PG2,0, H0,333-PG2,4, H0,300-PG2,8, H0,333-PG2,0 ir H0,317-PG2,8 kompozicijų plėvelių, kurių atstumas iki plyšimo buvo 13,3–13,9 mm. Priešingai, H0,300-PG2,4 kompozicijos plėvelės elastingumas buvo mažiausias, atitinkamai atstumas iki plyšimo 11,7 (0,4) mm ir nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ($p \geq 0,05$) skirtumo tarp šios kompozicijos bei H0,300-PG2,0 kompozicijos plėvelės, kurios atstumas iki plyšimo buvo 11,9 (0,5) mm. Tarp mažiausiu ir didžiausiu elastingumu pasižymėjusių plėvelių kompozicijų nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas.

Analizuojant eksperimentinių plėvelių atstumo iki plyšimo momento priklausomybę nuo komponentų kiekio kompozicijoje, nustatyta statistiškai reikšminga ($p < 0,01$) vidutinė tiesioginė koreliacija ($r = 0,688$) tarp plėvelių elastingumo ir HPMC kiekio. Priešingai, didėjant PEO kiekiui kompozicijoje, plėvelės elastingumas statistiškai reikšmingai ($r = -0,688$, $p < 0,01$) mažėja. Gautus rezultatus patvirtina mokslinėje literatūroje aprašomų tyrimų duomenys, kuriuose nustatyta, kad plėvelių kompozicijos, kurių sudėtyje buvo HPMC, buvo lanksčiausios, o didėjant šio celiuliozės polimero koncentracijai, didėjo ir atstumas iki plėvelės plyšimo momento [7, 34].

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, didėjant plastifikatoriaus (PG) kiekiui plėvelėse, jų tvirtumas mažėja, o elastingumas didėja [29]. Vertinant gautas eksperimentinių plėvelių atstumo iki plyšimo reikšmes, pastebėta tendencija, kad didėjanti PG koncentracija eksperimentinių plėvelių kompozicijose lėmė šiek tiek didesnę jų elastingumą, tačiau statistiškai reikšminga ($p \geq 0,05$) koreliacija tarp plastifikatoriaus kiekio ir atstumo iki plėvelės plyšimo momento nebuvo nustatyta.

Įvertinus eksperimentiniame plane apibrėžtų hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių fizikines ir mechanines charakteristikas, toliau buvo atliekamas plėvelę sudarančių komponentų sudėties optimizavimas. Išanalizavus gautų modelių reikšmingumą ir atsižvelgus į vertintų parametrų svarbą burnos plėvelės kokybei, pasirinkti du sudėties optimizavimo kriterijai (žr. 2 lentelę). Pirmuoju kriterijumi pasirinkta trumpiausia tirpimo trukmė (kriterijaus svarba 5+), siekiant, kad polimerinė veikliosios medžiagos nešiklio matrica greitai ištirptų ir suteiktų didesnę spartesnio veikliosios medžiagos atpalaidavimo galimybę. Antruoju kriterijumi pasirinktas didžiausias plėvelės storis (kriterijaus svarba 3+), siejant jį su galimybe į polimerinę matricą įterpti didesnę veikliosios medžiagos kiekį.

6 lentelė. Teorinių kriterijų reikšmių palyginimas su praktinėmis

	Storis, μm	Praktinių storio reikšmių atitikimas teorinėms, %	Tirpimo trukmė, min.	Praktinių tirpimo trukmės reikšmių atitikimas teorinėms, %
Teorinės reikšmės	315	92,1 %	26,6	99,2 %
Praktinės reikšmės	290		26,4	

Pagal šiuos pasirinktus kriterijus, buvo sugeneruota optimali plėvelės sudėtis su 88,1 % atitikimu kriterijams (angl. *desirability*), kuri atitiko eksperimentinio plano H0,300-PG2,8 plėvelių kompoziciją (žr. 3 lentelę). Teorinių kriterijų reikšmių palyginimas su praktiškai gautomis pateiktas 6 lentelėje. Gautos matematinės lygtys leido prognozuoti 92,1% tikslumu plėvelės storį ir 99,2 % tikslumu plėvelės tirpimo trukmę. Tolesniame tyrimo etape į optimalios sudėties polimerinės plėvelės kompoziciją įterpiama modelinė veiklioji medžiaga – dekspantenolis ir atliekamas eksperimentinių plėvelių su dekspantenoliu fizikinių, mechaninių charakteristikų ir biofarmacinis vertinimas.

3.3. Optimalios ir modifikuotų sudėčių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių su dekspantenoliu savybių įvertinimas

Į optimalios sudėties polimerinės plėvelės matricą ($50,24 \text{ cm}^2$) buvo įterpta 0,254 gramai veikliosios modelinės medžiagos – dekspantenolio, pagaminus vandeninį polimerų tirpalą, kuriame dekspantenolio koncentracija buvo 1 %. Analogiškai įvertinamos optimalios sudėties polimerinės plėvelės su dekspantenoliu fizikinės (masės ir storio vienodumas, drėgmės kiekis, pH, *in vitro* tirpimo trukmė) ir mechaninės (lipnumas, tvirtumas, elastingumas) savybės, nustatomas veikliosios medžiagos kiekio

plėvelėje vienodumas bei atliekamas dekspantenolio atpalaidavimo iš optimalios sudėties polimerinio nešiklio sistemos *in vitro* tyrimas. Gautos šios optimalios sudėties plėvelės su įterptu dekspantenoliu kokybės parametrų reikšmės palygintos su kontrolinės kompozicijos (polimerinės matricos be veikliosios medžiagos) reikšmėmis.

Atsižvelgiant į gautus kokybės parametrų reikšmių pokyčius po dekspantenolio įterpimo, toliau buvo atliekamos dvi optimalios kompozicijos sudėties keitimo strategijos. Šių plėvelių kompozicijas sudarantys komponentai ir jų kiekiai pateikti 7 lentelėje, 2 ir 3 eilutėse. Įvertinus, kad veikliosios medžiagos įterpimas į optimalios sudėties plėvelės kompoziciją turėjo neigiamos įtakos jos mechaninių savybių pokyčiams, nulemiant reikšmingą plėvelės tvirtumo sumažėjimą, buvo nuspręsta atlikti optimalios sudėties plėvelės su dekspantenoliu modifikavimo strategiją, pakeičiant antrąjį plėvelę formuojantį polimerą į didesnės molekulinės masės (600 kDa) polietileno oksidą (P0,100(600)-DEX). Nustatius, kad didesnės molekulinės masės polietileno oksido įtraukimas į plėvelės kompoziciją lėmė reikšmingą plėvelės tirpimo trukmės padidėjimą ir lėtesnį dekspantenolio iš modifikuotos sudėties polimerinio nešiklio sistemos atpalaidavimą, buvo nuspręsta sumažinti didesnės molekulinės masės polietileno oksido koncentraciją plėvelės kompozicijoje. Šiam tikslui į P0,05(200)-P0,05(600)-DEX plėvelės kompoziciją buvo įtrauktas anksčiau naudotos molekulinės masės (200 kDa) polietileno oksidas ir didesnės molekulinės masės (600 kDa) polietileno oksidas, derinant juos kompozicijoje lygiomis dalimis.

7 lentelė. Optimali ir modifikuotos plėvelių su įterptu dekspantenoliu sudėtys

Nr.	Plėvelės kompozicijos kodas*	HPMC kiekis, g	PEO (200 kDa) kiekis, g	PEO (600 kDa) kiekis, g	PG kiekis, g	DEX kiekis, g
1	P0,100(200)-DEX	0,300	0,100	–	2,80	0,254
2	P0,100(600)-DEX	0,300	–	0,100	2,80	0,254
3	P0,05(200)-P0,05(600)-DEX	0,300	0,05	0,05	2,80	0,254

***Pastaba.** Čia: P – polietileno oksidas; skaičius nurodo jų kiekius gramais; skliaustuose nurodoma PEO molekulinė masė kilodaltonais; DEX – dekspantenolis.

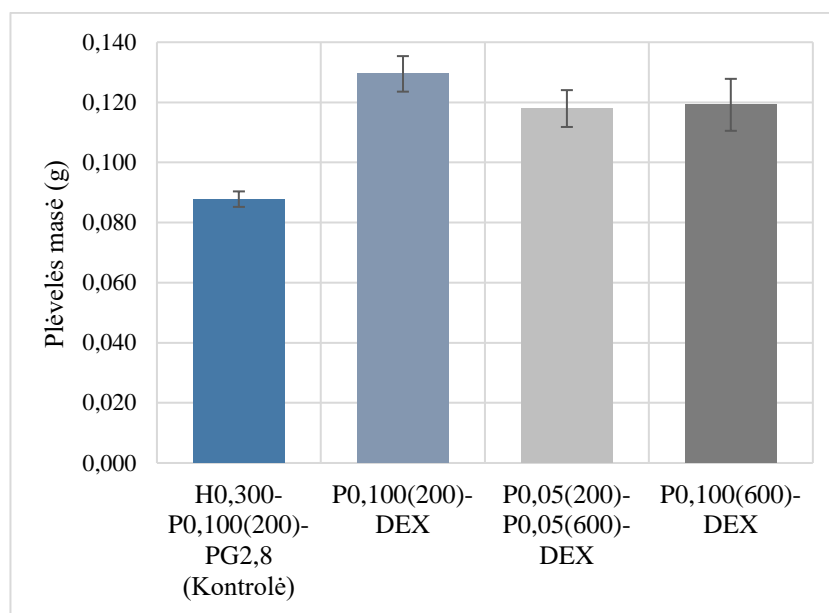
Tolesnėje tyrimo eigoje įvertinama atliktų kompozicijos sudedamųjų komponentų pakeitimų įtaka hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių su dekspantenoliu pasirinktų kokybės parametrų reikšmėms.

3.3.1. Optimalios ir modifikuotų sudėčių plėvelių su dekspantenoliu fizikinių savybių įvertinimas

Plėvelių su dekspantenoliu masės vienodumo vertinimas. Optimalios sudėties plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu masių palyginimo rezultatai pavaizduoti 14 paveiksle. Į optimalios sudėties polimerinės plėvelės matricą įterpus dekspantenolį, plėvelės (1,77 cm²) masė padidėjo nuo 0,088 (0,003) g iki 0,129 (0,006) g. Atitinkamai P0,100(200)-DEX plėvelės masė buvo didesnė 46,6 %. Statistinė duomenų analizė parodė statistškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp kontrolinės plėvelės (be veikliosios medžiagos) ir P0,100(200)-DEX plėvelės su dekspantenoliu.

Analizuojant optimalios sudėties 1,77 cm² plėvelės mėginių su dekspantenoliu masės pasiskirtymo per visą plėvelės plotą vienodumą, nustatyta, kad tirtų plėvelių masė buvo vienoda. Vertinant kontro-

linės polimerinės plėvelės ($1,77 \text{ cm}^2$) masės reikšmių glaudumą, nustatyta, kad SSN buvo 2,9 %, o P0,100(200)-DEX plėvelių, su įterpta veikliąja medžiaga, SSN buvo 4,6 %.



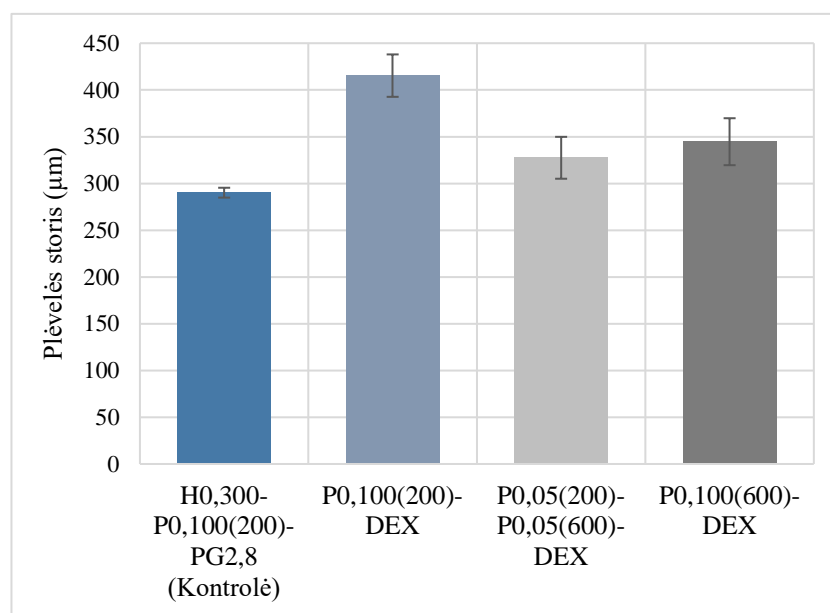
14 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu masių palyginimas

Plėvelių kompozicijose, kuriose kartu su hidroksipropilmetilceliuliozės polimeru 600 kDa polietileno oksidas sudarė plėvelės matricą (P0,100(600)-DEX) arba buvo panaudotas kaip polimerinės matricos dalis, derinant kartu su PEO 200 kDa (P0,05(200)-P0,05(600)-DEX), plėvelių masė atitinkamai buvo 0,119 (0,009) g ir 0,118 (0,006) g. Šis plėvelių masės sumažėjimas po didesnės molekulinės masės PEO įterpimo į kompozicijos sudėtį nebuvo statistiškai reikšmingas ($p \geq 0,05$). Šių kompozicijų plėvelių masė buvo vienodai pasiskirsčiusi per visą plėvelės plotą, SSN atitinkamai buvo 5,2–7,3 %.

Plėvelių su dekspantenoliu storio vienodumo vertinimas. Lyginant optimalios sudėties polimerinės plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir plėvelės su dekspantenoliu storio rezultatus, pastebėta šio parametro reikšmių didėjimo tendencija, analogiška masės rezultatams. Gautos lyginamų kompozicijų plėvelių storio reikšmės pavaizduotos 15 paveiksle.

Į optimalios sudėties polimerinės plėvelės matricą įterpus dekspantenolį, plėvelės ($1,77 \text{ cm}^2$) storis padidėjo nuo 290 (5) μm iki 415 (23) μm . Atitinkamai P0,100(200)-DEX plėvelės storis buvo didesnis 43,1 %. Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp kontrolinės plėvelės (be veikliosios medžiagos) ir P0,100(200)-DEX plėvelės su dekspantenoliu. Gautus rezultatus patvirtina mokslinėje literatūroje aprašytas tyrimas, kuriame nustatyta, kad veikliosios medžiagos įtraukimas į polimerinę matricą padidino tiek plėvelės masę, tiek storį [15].

Analizuojant optimalios sudėties $1,77 \text{ cm}^2$ plėvelių mėginių su dekspantenoliu storio pasiskirtymo per visą plėvelės plotą vienodumą, nustatyta, kad tirtų plėvelių storis buvo vienodas. Vertinant kontrolinių polimerinės plėvelės mėginių storio reikšmių glaudumą nustatyta, kad SSN buvo 1,8 %, o P0,100(200)-DEX plėvelių su įterpta veikliąja medžiaga SSN buvo 5,5 %.

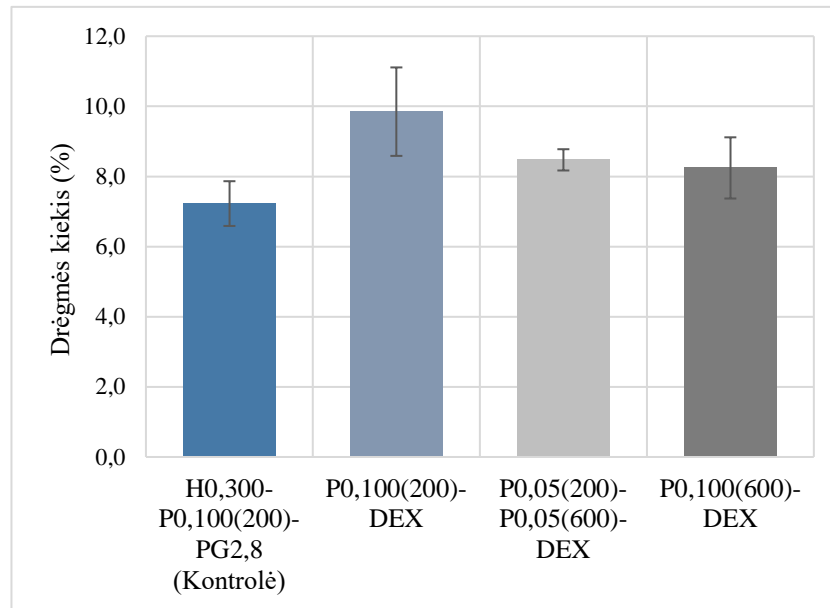


15 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu storių palyginimas

Į optimalios sudėties su dekspantenoliu plėvelės sudėtį įtraukus didesnės molekulinės masės polietileno oksidą, P0,05(200)-P0,05(600)-DEX ir P0,100(600)-DEX kompozicijų plėvelių storis siekė 327 (22) µm ir 345 (25) µm ir atitinkamai buvo mažesnis 21,2 % ir 16,9 %. Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp optimalios sudėties su dekspantenoliu ir P0,05(200)-P0,05(600)-DEX bei P0,100(600)-DEX kompozicijų plėvelių. Storio reikšmių SSN šiose kompozicijose buvo 6,8–7,3 %.

Plėvelių su dekspantenoliu pH vertinimas. Į optimalios sudėties kompozicijos polimerinės plėvelės matricą, kurios pH buvo 7,1, įterpus dekspantenolį, P0,100(200)-DEX kompozicijos plėvelės pH tapo silpnai rūgštinis (pH 6,5). Į optimalios sudėties su dekspantenoliu plėvelės sudėtį įtraukus didesnės molekulinės masės polietileno oksidą, P0,05(200)-P0,05(600)-DEX ir P0,100(600)-DEX plėvelių pH liko priimtinių reikšmių intervale, atitinkamai šių kompozicijų plėvelių pH buvo 6,6–6,7. Šios burnos plėvelės su dekspantenoliu atitinka burnos gleivinės preparatams keliamą pH reikšmių kriterijų (pH 6,5–7,5) [68] ir vertinamos kaip nesukeliančios burnos gleivinės dirginimo.

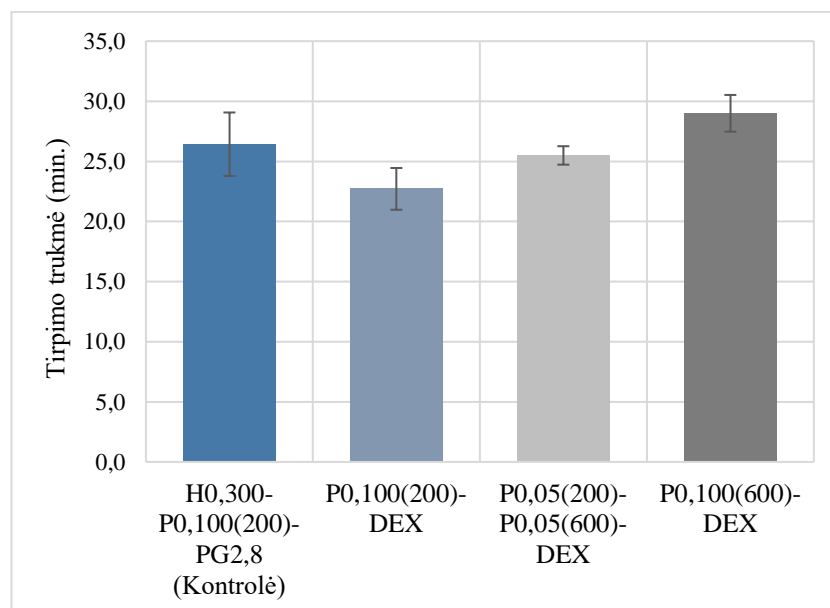
Plėvelių su dekspantenoliu drėgmės kiekio vertinimas. Optimalios sudėties plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu drėgmės kiekio palyginimo rezultatai pavaizduoti 16 paveiksle. Į optimalios sudėties polimerinės plėvelės matricą įterpus dekspantenolį, drėgmės kiekis plėvelėje ($1,77 \text{ cm}^2$) padidėjo nuo 7,2 (0,6) % iki 9,8 (1,3) %. Atitinkamai drėgmės kiekis P0,100(200)-DEX plėvelėje buvo didesnis 36,1 %. Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp kontrolinės plėvelės (be veikliosios medžiagos) ir P0,100(200)-DEX plėvelės su dekspantenoliu. Toks drėgmės kiekio pokytis P0,100(200)-DEX plėvelės formuluojuose gali būti siejamas su dekspantenolio higroskopinėmis savybėmis ir gebėjimu sulaikyti drėgmę [101].



16 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu drėgmės kiekio palyginimas

Į optimalios sudėties su dekspantenoliu plėvelės sudėtį įtraukus didesnės molekulinės masės polietileno oksidą, drėgmės kiekis P0,05(200)-P0,05(600)-DEX ir P0,100(600)-DEX kompozicijų plėvelėse buvo mažesnis ir atitinkamai siekė 8,5 (0,3) % ir 8,2 (0,9) %. Toks drėgmės kiekio plėvelėse sumažėjimas po didesnės molekulinės masės PEO įterpimo į plėvelės sudėtį nebuvo statistiškai reikšmingas ($p \geq 0,05$).

Plėvelių su dekspantenoliu *in vitro* tirpimo trukmės vertinimas. Optimalios sudėties plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų plėvelių su dekspantenoliu *in vitro* tirpimo trukmės rezultatai pavaizduoti 17 paveiksle.



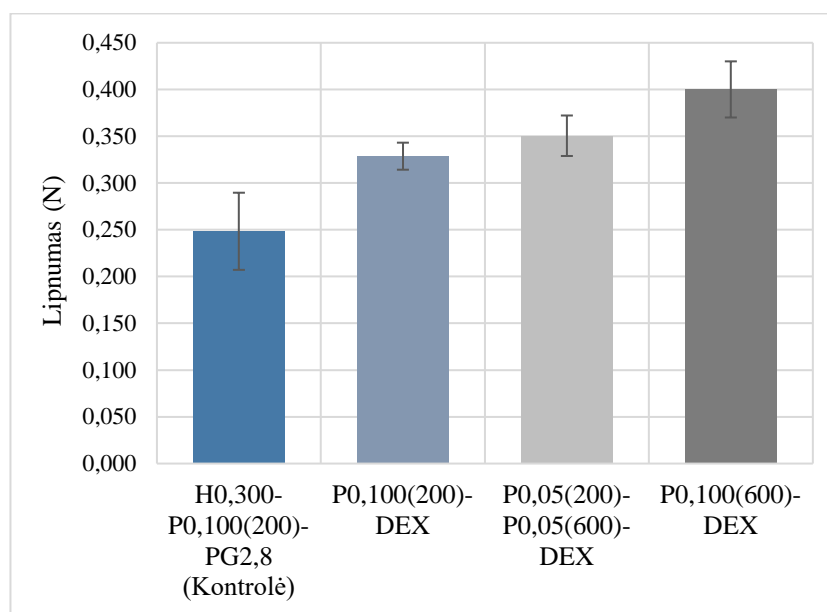
17 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu *in vitro* tirpimo trukmės palyginimas

Atlikus plėvelių *in vitro* tirpumo testą, nustatyta, kad P0,100(200)-DEX kompozicijos plėvelių (1,77 cm²) su įterptu dekspantenoliu tirpimo trukmė, esant 37 °C temperatūrai, buvo 22,7 (1,7) min. Palyginti su kontrolinės kompozicijos plėvelių ištirpimo laiku, atitinkamai 26,4 (2,6) min., šis plėvelių tirpimo trukmės sumažėjimas po veikliosios medžiagos įterpimo į kompozicijos sudėtį nebuvo statistiškai reikšmingas ($p \geq 0,05$).

Į optimalios sudėties su dekspantenoliu plėvelės sudėtį įtraukus didesnės molekulinės masės polietileno oksidą, P0,05(200)-P0,05(600)-DEX ir P0,100(600)-DEX kompozicijų plėvelių tirpimo trukmė padidėjo ir atitinkamai buvo 25,5 (0,8) min. ir 29,0 (1,5) min. Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp optimalios sudėties su dekspantenoliu ir plėvelės kompozicijos, kurioje buvo didesnė 600 kDa PEO koncentracija (P0,100(600)-DEX). Atitinkamai P0,100(600)-DEX plėvelės tirpimo trukmė buvo didesnė 27,7 %. Gautus rezultatus patvirtina mokslinės literatūros duomenys, kuriuose teigiama, kad PEO tirpimo trukmė didėja, didėjant polimero molekulinėi masei [86, 113].

3.3.2. Optimalios ir modifikuotų sudėčių plėvelių su dekspantenoliu mechaninių savybių įvertinimas

Plėvelių su dekspantenoliu lipnumo vertinimas. Optimalios sudėties plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų plėvelių su dekspantenoliu lipnumo rezultatai pavaizduoti 18 paveiksle. Į optimalios sudėties polimerinės plėvelės matricą įterpus dekspantenolį, plėvelės lipnumas padidėjo nuo 0,248 (0,041) N iki 0,329 (0,014) N. Atitinkamai P0,100(200)-DEX plėvelės lipnumas buvo didesnis 32,7 %. Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp kontrolinės plėvelės (be veikliosios medžiagos) ir P0,100(200)-DEX plėvelės su dekspantenoliu.

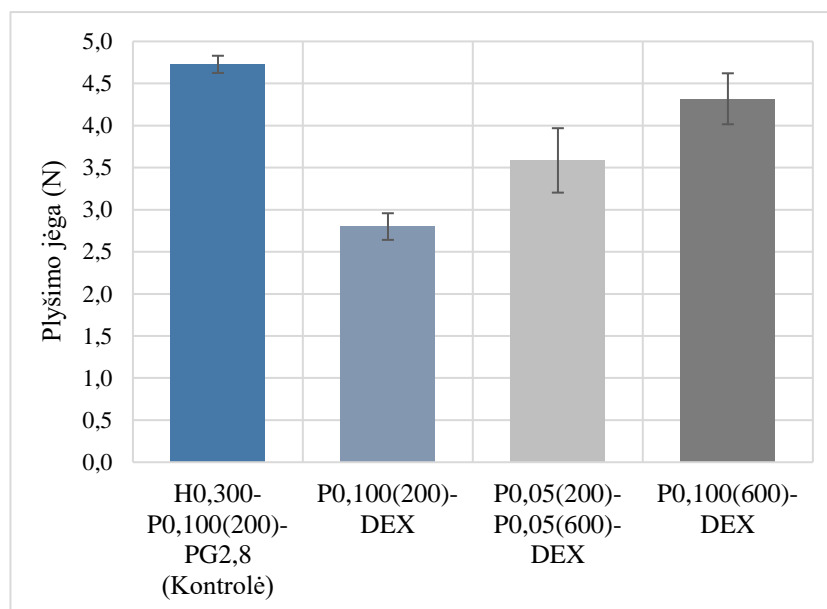


18 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu lipnumo palyginimas

Į optimalios sudėties su dekspantenoliu plėvelės sudėtį įtraukus didesnės molekulinės masės polietileno oksidą, P0,05(200)-P0,05(600)-DEX ir P0,100(600)-DEX plėvelių lipnumas padidėjo ir reikalinga zondui atlipti nuo šių plėvelių paviršiaus, atitinkamai buvo 0,351 (0,022) N ir 0,400

(0,030) N. Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp optimalios sudėties su dekspantenoliu ir plėvelės kompozicijos, kurioje buvo didesnė 600 kDa PEO koncentracija (P0,100(600)-DEX). Atitinkamai P0,100(600)-DEX kompozicijos plėvelių lipnumas buvo didesnis 21,6 %.

Plėvelių su dekspantenoliu tvirtumo ir elastingumo vertinimas. Optimalios sudėties plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų plėvelių su dekspantenoliu tvirtumo ir elastingumo rezultatai pavaizduoti 19 ir 20 paveiksluose.



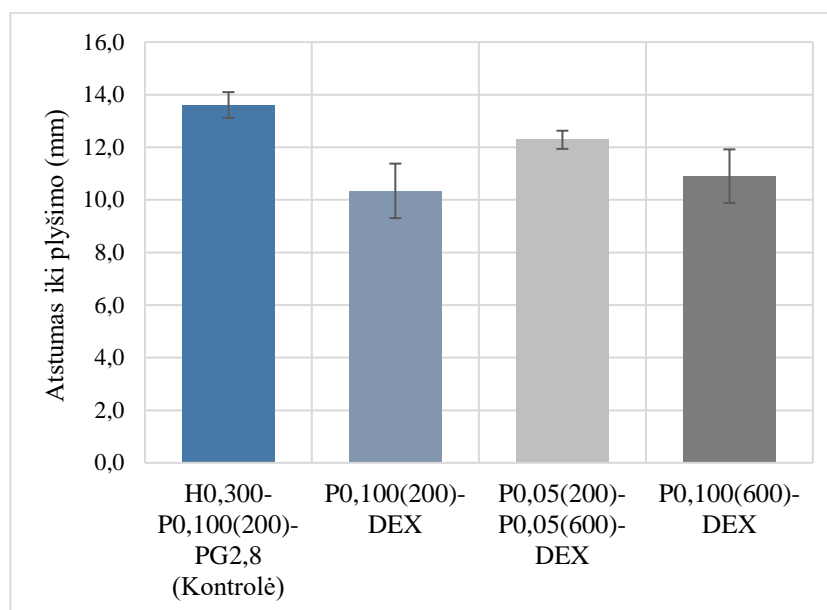
19 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu plyšimo jėgos palyginimas

Į optimalios sudėties polimerinės plėvelės matricą įterpus dekspantenolį, plėvelės tvirtumas sumažėjo ir buvo stebimas jėgos, reikalingos plėvelei suplėšyti, pokytis nuo 4,7 (0,1) N iki 2,8 (0,2) N. Atitinkamai P0,100(200)-DEX plėvelės tvirtumas buvo mažesnis 40,4 %. Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp kontrolinės plėvelės (be veikliosios medžiagos) ir P0,100(200)-DEX plėvelės su dekspantenoliu. Panašūs polimerinės plėvelės mechaninių savybių pokyčiai po veikliosios medžiagos įterpimo pastebėti ir mokslinėje literatūroje aprašytame tyrime, kuriame nustatyta, kad į polikaprolaktono-algininės rūgšties polimerinės plėvelės matricą įterpus metronidazolą ar doksicikliną, plėvelės tvirtumas sumažėjo [38].

Į optimalios sudėties su dekspantenoliu plėvelės sudėtį įtraukus didesnės molekulinės masės polietileno oksidą, P0,05(200)-P0,05(600)-DEX ir P0,100(600)-DEX plėvelių tvirtumas padidėjo ir jėga, reikalinga suplėšyti šias plėveles, atitinkamai buvo 3,6 (0,4) N ir 4,3 (0,3) N. Atitinkamai P0,05(200)-P0,05(600)-DEX plėvelių tvirtumas buvo didesnis 28,6 %, o P0,100(600)-DEX plėvelių – 53,6 % ir buvo panašus į kontrolinės plėvelės (be veikliosios medžiagos). Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp optimalios sudėties su dekspantenoliu ir P0,05(200)-P0,05(600)-DEX bei P0,100(600)-DEX kompozicijų plėvelių.

Analogiškai, į kontrolinės plėvelės matricos kompoziciją įtraukus dekspantenolį, plėvelių elastingumas sumažėjo ir buvo stebimas atstumo iki plėvelės plyšimo momento pokytis nuo 13,6 (0,5) mm iki 10,3 (1,0) mm. Atitinkamai P0,100(200)-DEX plėvelių atstumas iki plyšimo taško buvo mažesnis

24,3%. Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp kontrolinės plėvelės (be veikliosios medžiagos) ir P0,100(200)-DEX plėvelės su dekspantenoliu.



20 pav. Plėvelės matricos (be veikliosios medžiagos) ir optimalios bei modifikuotų sudėčių plėvelių su įterptu dekspantenoliu atstumo iki plyšimo momento palyginimas

Į optimalios sudėties su dekspantenoliu plėvelės sudėtį įtraukus didesnės molekulinės masės polietileno oksidą, P0,05(200)-P0,05(600)-DEX ir P0,100(600)-DEX plėvelių elastingumas padidėjo ir atstumas iki šių plėvelių plyšimo momento atitinkamai buvo 12,3 (0,3) mm ir 10,9 (1,0) mm. Statistinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą ($p < 0,05$) skirtumą tarp optimalios sudėties su dekspantenoliu ir P0,05(200)-P0,05(600)-DEX kompozicijų plėvelių. Atitinkamai P0,05(200)-P0,05(600)-DEX plėvelių elastingumas buvo didesnis 19,4 %.

3.4. *In vitro* dekspantenolio atpalaidavimo iš polimerinių plėvelių tyrimas

Dekspantenolio kiekio vienodumo plėvelėse vertinimas. Siekiant įvertinti, ar kiekviename $1,77\text{cm}^2$ dydžio plėvelės mėginyje yra vienodas dekspantenolio kiekis, buvo atliktas veikliosios medžiagos kiekio vienodumo nustatymo testas. 8 lentelėje pateikiami veikliosios medžiagos kiekio vienodumo rezultatai.

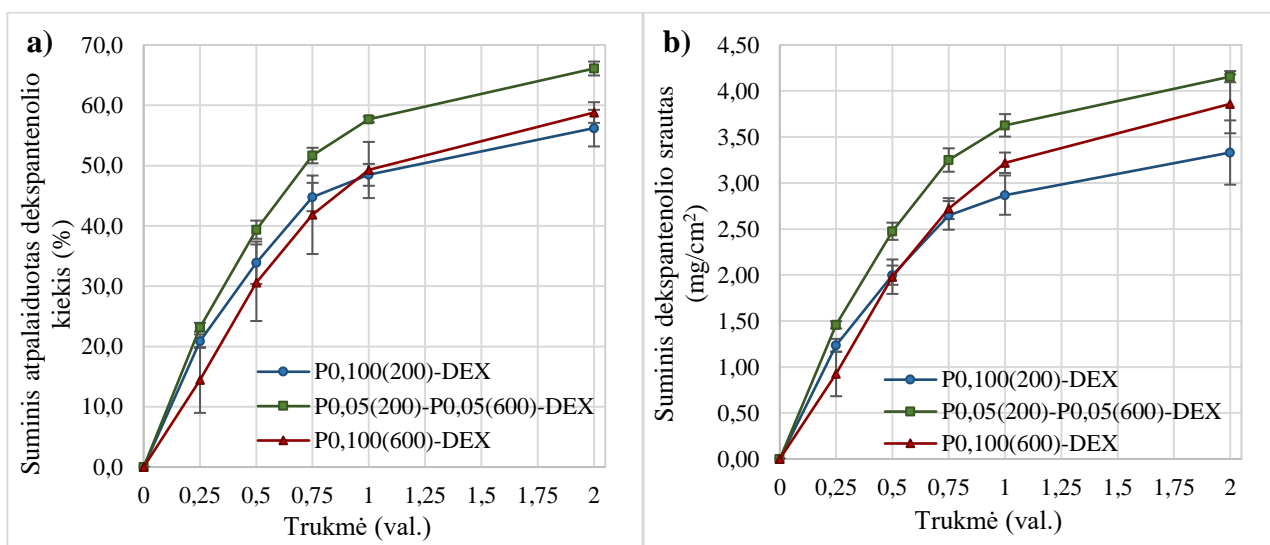
8 lentelė. Dekspantenolio kiekis optimalios ir modifikuotų sudėčių plėvelėse

Plėvelės kompozicijos kodas*	Teorinis dekspantenolio kiekis plėvelėje, mg	Praktinis dekspantenolio kiekis plėvelėje, mg	Veikliosios medžiagos kiekio tikslumas, %	Santykinis standartinis nuokrypis (SSN), %
P0,100(200)-DEX	10,9 (0,9)	11,1 (1,1)	101,9 (2,0)	9,8
P0,05(200)-P0,05(600)-DEX	11,0 (0,5)	12,1 (0,9)	110,3 (4,8)	5,2
P0,100(600)-DEX	11,5 (1,2)	11,0 (0,6)	96,1 (5,4)	7,2

***Pastaba.** Čia: P – polietileno oksidas; skaičius nurodo jų kiekius gramais; skliaustuose nurodoma polietileno oksido molekulinė masė kilodaltonais; DEX – dekspantenolis.

Vertinant veikliosios medžiagos kiekio vienodumą optimalios sudėties plėvelėse su dekspantenoliu ir plėvelėse po jų sudėties keitimo, eksperimentinis dekspantenolio kiekis buvo artimas teoriniam visose plėvelių kompozicijose ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p \geq 0,05$). Apskaičiuota, kad teorinis dekspantenolio kiekis šių kompozicijų $1,77 \text{ cm}^2$ dydžio plėvelės mėginyje turėjo būti 10,9–11,5 mg, o eksperimentiškai nustatytas jo kiekis šiose plėvelėse buvo 11,0–12,1 mg. Gauti rezultatai parodė, kad dekspantenolio kiekis, išreikštas procentais nuo teorinio kiekio, visose skirtingų sudėčių plėvelėse buvo 96–110 % ir atitiko vaisto kiekio vienodumo testui keliamus reikalavimus, neviršijant 85–115 % veikliosios medžiagos kiekio nuokrypio ribos. Visose skirtingų sudėčių plėvelėse dekspantenolio kiekis buvo pasiskirstęs vienodai, atitinkamai veikliosios medžiagos kiekio $1,77 \text{ cm}^2$ dydžio plėvelės mėginiuose SSN siekė 5,2–9,8 %.

In vitro dekspantenolio atpalaidavimo iš polimerinių plėvelių vertinimas. Plėvelės matricą sudarančios polimerinės medžiagos atlieka svarbų vaidmenį ne tik suteikdamos burnos plėvelei būtinas fizikines ir mechanines savybes, bet ir turi įtakos veikliosios medžiagos atpalaidavimui iš polimerinės nešiklio sistemos [29]. Šių polimerinių matricų gebėjimas atpalaiduoti veikliąją medžiagą siejamas su plėvelę sudarančių hidrofilinių komponentų tirpimu, į plėvelės matricą difunduojant vandeninės akceptorinės terpės molekulėms ir polimerinės matricos klampos pokyčiais [74, 80, 87, 109]. Dekspantenolio atpalaidavimo profilio palyginimas iš optimalios sudėties plėvelių su dekspantenoliu (P0,100(200)-DEX) ir plėvelių kompozicijų po jų sudėties keitimo (P0,05(200)-P0,05(600)-DEX, P0,100(600)-DEX) pavaizduotas 21 paveiksle.



21 pav. Dekspantenolio *in vitro* atpalaidavimo profilis iš polimerinių hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių: a) suminis atpalaiduotas dekspantenolio kiekis (%) ir b) suminis dekspantenolio srautas (mg/cm^2)

In vitro atpalaidavimo tyrimo rezultatai parodė, kad didžiausias atpalaiduotas dekspantenolio kiekis iš P0,100(200)-DEX ir P0,05(200)-P0,05(600)-DEX kompozicijų plėvelių buvo nustatytas po 0,25 val. Per šį laiko intervalą iš P0,100(200)-DEX kompozicijos plėvelės buvo atpalaiduota 20,9 (1,1) % (srautas – $1,23 (0,07) \text{ mg}/\text{cm}^2$), iš P0,05(200)-P0,05(600)-DEX – 23,2 (0,7) % (srautas – $1,46 (0,04) \text{ mg}/\text{cm}^2$) įterpto dekspantenolio kiekio. Statistinės duomenų analizės metu statistiškai reikšmingas dekspantenolio atpalaidavimo profilio skirtumas tarp šių kompozicijų plėvelių nebuvo nustatytas ($p \geq 0,05$). Po 0,25 val. dekspantenolio atpalaidavimas iš šių kompozicijų plėvelių lėtėjo. Per 2 val. iš P0,100(200)DEX kompozicijos plėvelės buvo atpalaiduota 56,2 (3,0) % (srautas – $3,33 (0,35)$

mg/cm²) dekspantenolio. Per šį laiką tarpą iš P0,05(200)-P0,05(600)-DEX kompozicijos plėvelės atpalaiduotas dekspantenolio kiekis buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) didesnis ir sudarė 66,1 (1,2) % (srautas – 4,16 (0,06) mg/cm²) faktinio dekspantenolio kiekio.

Pastebėta, kad plėvelėje, kurios sudėtyje buvo didesnis 600 kDa PEO kiekis, dekspantenolio atpalaidavimas vyko lėčiau. Iki 0,5 val. atpalaidavimo procesas didėjo, kai po 0,25 val. iš P0,100(600)-DEX kompozicijos plėvelės buvo atpalaiduota 14,4 (5,4) % (srautas – 0,92 (0,24) mg/cm²), o po 0,5 val. 30,6 (6,3) % (srautas – 1,98 (0,19) mg/cm²) įterpto dekspantenolio kiekio. Per šį laiką atpalaiduotas dekspantenolio kiekis buvo didžiausias ir po to atpalaidavimo procesas lėtėjo. Per 2 val. iš P0,100(600)-DEX plėvelių buvo atpalaiduota 58,8 (1,7) % (srautas – 3,86 (0,32) mg/cm²) įterpto dekspantenolio kiekio. Statistinė duomenų analizė parodė, kad lyginant su dekspantenolio atpalaidavimo profiliu iš P0,05(200)-P0,05(600)-DEX plėvelių, didesnės molekulinės masės PEO įtraukimas į kompoziciją didesnėmis koncentracijomis turi reikšmingos ($p < 0,05$) įtakos per 0,25 val. atpalaiduotam dekspantenolio kiekiui.

Panaši tendencija pastebėta ir mokslinėje literatūroje aprašytame tyrime, kuriame nustatyta, kad veikliosios medžiagos atpalaidavimo iš hidrofiliinės matricos greičiui reikšmingos įtakos turėjo polietileno oksido molekulinė masė, kai mažesnės molekulinės masės polimeras lėmė greitesnę vaisto atpalaidavimo kinetiką, palyginti su vaisto atpalaidavimo greičiu iš didesnės molekulinės masės polietileno oksido nešiklio sistemos [113].

Siekiant nustatyti dekspantenolio atpalaidavimo iš polimerinio nešiklio sistemos kinetiką, pagal gautus veikliosios medžiagos išsiskyrimo duomenis, buvo nustatytas atpalaidavimo profilio atitikimas skirtingiems kinetikos modeliams. Atlikus tiesinės regresijos analizę buvo nustatytos determinacijos koeficiento (R^2) reikšmės, kurios panaudotos nustatant tinkamiausią atitikimą nulinės eilės arba *Higuchi* kinetikos modeliui. Dekspantenolio, išsiskiriančio iš skirtingų plėvelių kompozicijų, kinetika pagal *Higuchi* modelį apibendrinta 9 lentelėje. Nustatyta, kad nulinės eilės modelio determinacijos koeficiento (R^2) reikšmės buvo intervale 0,7427–0,8284. Atpalaiduoto dekspantenolio kiekio iš ploto vieneto per laiko kvadratinę šaknį atveju gauta geresnė tiesinė koreliacija ($R^2 = 0,9539–0,9560$).

9 lentelė. Dekspantenolio *Higuchi* kinetikos modelio parametrai

Plėvelės kompozicija*	<i>Higuchi</i> kinetikos modelio lygtis	Pastovus dekspantenolio srautas (mg/cm ² /val.)	Determinacijos koeficientas (R^2)
P0,100(200 kDa)-DEX	$y = 2,5068x + 0,1382$	2,51	0,9549
P0,05(200)-P0,05(600)-DEX	$y = 3,1512x + 0,1373$	3,15	0,9560
P0,100(600 kDa)-DEX	$y = 2,9679x - 0,1018$	2,97	0,9539

***Pastaba.** Čia: H – hidroksipropilmetilceliuliozė; P – polietileno oksidas; PG – propilenglikolis, skaičius nurodo jų kiekius gramais; skliaustuose nurodoma PEO polimero molekulinė masė kilodaltonais; DEX – dekspantenolis.

Nustatyta, kad dekspantenolio atpalaidavimo profilis yra proporcingas laiko kvadratinei šakniai ir atitinka *Higuchi* kinetikos modelį, kuris rodo, kad veikliosios medžiagos atpalaidavimas vyksta pagal difuzijos mechanizmą [80, 110].

3.5. Rezultatų apibendrinimas

Tyrimo metu buvo sumodeliuotos ir optimizuotos hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio burnos plėvelių sudėtys, taikant eksperimentinio planavimo paviršiaus atsako centrinės kompozicijos modelį. Pradiniame tyrimo etape, atlikus pirminių eksperimentinių plėvelių sudėčių modeliavimą, buvo pasirinktos pagalbinės medžiagos (hidroksipropilmetilceliuliozė, polietileno oksidas, propilenglikolis) ir nustatytos šių plėvelę formuojančių komponentų kiekių ribos: HPMC kiekis 0,300–0,333 g, PEO kiekis 0,067–0,100 g, PG kiekis 2,0–2,8 g, bendras polimerų mišinio kiekis – 0,4 g. Pagal nurodytas eksperimentinių plėvelių sudėtinų komponentų ribas, pritaikius paviršiaus atsako centrinės kompozicijos modelį, buvo sugeneruotos devynios polimerinių plėvelių sudėtys ir įvertinta šių komponentų kiekio plėvelės kompozicijoje įtaka jų fizikinėms bei mechaninėms savybėms.

Tolesniame tyrimo etape, pagal nustatytas plėvelės kokybės parametrų reikšmes, buvo gauti penki statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$) plėvelių storio, drėgmės kiekio, tirpimo trukmės, tvirtumo ir elastin-gumo matematiniai modeliai. Gautus modelius aprašančios matematinės lygtys, pagal pasirinktus optimizavimo kriterijus (minimali tirpimo trukmė ir maksimalus storis), leido atrinkti optimalią plėvelės sudėtį, kurią sudarantis HPMC kiekis buvo 0,3 g, PEO kiekis – 0,1 g ir propilenglikolio kiekis – 2,8 g. Optimalios sudėties plėvelė atitiko jos kokybei keliamus reikalavimus.

Siekiant įvertinti, ar veikliosios medžiagos įterpimas į polimerinės plėvelės matricą turi įtakos plėvelės fizikinių ir mechaninių savybių pokyčiams, į optimalios sudėties plėvelės kompoziciją buvo įtraukta veiklioji modelinė medžiaga – dekspantenolis. Pagamintos plėvelės su dekspantenoliu pasi-žymėjo priimtinu masės, storio ir veikliosios medžiagos kiekio vienodumu. Į optimalios sudėties plėvelę įterpus dekspantenolį, plėvelės storis (43,1 %), drėgmės kiekis (36,1 %) ir jos lipnumas (32,7 %) statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) padidėjo, tačiau sumažėjo plėvelės tvirtumas (40,4 %) ir elastingumas (24,3 %).

Siekiant pagerinti po veikliosios medžiagos įterpimo sumažėjusį plėvelės tvirtumą, nuspręsta anksčiau naudotos molekulinės masės (200 kDa) PEO pakeisti į didesnės molekulinės masės (600 kDa) PEO. Į optimalios sudėties plėvelę įterpus didesnės molekulinės masės PEO statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) sumažėjo plėvelės storis (16,9 %), tačiau padidėjo plėvelės tvirtumas (53,6 %), lipnumas (21,6 %) ir tirpimo trukmė (27,7 %). Atsižvelgus į tai, kad didesnės molekulinės masės PEO įtraukimas į plėvelės sudėtį turėjo neigiamos įtakos jos tirpimo trukmei ir lėmė lėtesnį dekspantenolio atpalaidavimą, nuspręsta sumažinti didesnės molekulinės masės polietileno oksido kiekį plėvelės kompozicijoje, derinant 200 kDa ir 600 kDa PEO lygiomis dalimis. Tokia optimalios sudėties plėvelės su dekspantenoliu modifikacija leido statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) padidinti jos tvirtumą (28,6 %), išlaikant plėvelės tirpimo trukmę, panašią į optimalios sudėties plėvelės trukmę prieš įterpiant dekspantenolį.

Siekiant įvertinti dekspantenolio atpalaidavimo iš eksperimentinių plėvelių gebą, buvo atliktas *in vitro* atpalaidavimo tyrimas. Nustatyta, kad iš optimalios sudėties plėvelės (20,9 %) ir plėvelės, kurioje buvo mažesnė 600 kDa PEO koncentracija (23,2 %), didžiausias dekspantenolio kiekis buvo atpalaiduotas per pirmąjį 0,25 val. laiko intervalą. Iš plėvelės, kurioje 600 kDa PEO koncentracija buvo didesnė, didžiausias dekspantenolio kiekis (30,6 %) buvo atpalaiduotas per 0,5 val. Po to, dekspantenolio atpalaidavimas iš šių kompozicijų plėvelių lėtėjo. Per 2 val. iš šių plėvelių atpalai-duotas suminis dekspantenolio kiekis sudarė 56,2–66,1 % įterpto dekspantenolio kiekio.

Rekomendacijos

1. Norint užtikrinti gaminamų hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio burnos plėvelių ($50,24 \text{ cm}^2$) lipnumą, tvirtumą ir elastingumą, bendras polimerų mišinio kiekis plėvelės kompozicijoje turėtų būti 0,4 g, hidroksipropilmetilceliuliozės kiekis 0,300–0,333 g, polietileno oksido kiekis 0,067–0,100 g, o propilenglikolio kiekis turėtų būti 2,0–2,4 g.
2. Siekiant technologiškai sklandaus polimerinių plėvelių gamybos tirpalo liejimo būdu proceso, kurio metu būtų užtikrinamas tolygus liejamo tirpalo pasiskirstymas plėvelės gaminimo formoje, rekomenduotina gaminti 1,5 % hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido polimerų vandeninį tirpalą.
3. Siekiant įvertinti dekspantenolio, atpalaiduoto iš hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėvelių, prasiskverbimą į burnos gleivinę, tikslinga atlikti *ex vivo* skvarbos tyrimus.

Išvados

1. Plėvelių gamybai pasirinktos pagalbinės medžiagos (hidroksipropilmetilceliuliozė, polietileno oksidas, propilenglikolis) ir eksperimentiškai nustatyti šių medžiagų kiekiai buvo tinkami, siekiant suformuoti polimerines burnos plėveles. Pritaikytas eksperimentinio planavimo paviršiaus atsako centrinės kompozicijos modelis leido kryptingai ir patikimai modeliuoti bei optimizuoti plėvelių sudėtis. Įvertinta plėvelės kompoziciją sudarančių pagalbinių medžiagų įtaka plėvelių fizikinėms (storio, masės, pH, drėgmės kiekio, tirpimo trukmės) ir mechaninėms (lipnumo, tvirtumo, elastingumo) savybėms leido tinkamai pasirinkti kriterijus optimalios plėvelių sudėties atrankai.
2. Tyrimo metu gauti statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$) plėvelės kokybės parametrų (storio, drėgmės kiekio, tirpimo trukmės, tvirtumo ir elastingumo) matematiniai modeliai, kuriuos aprašančios lygtys leido prognozuoti šių parametrų reikšmes. Pasirinkti kokybės parametrų kriterijai (minimali tirpimo trukmė ir maksimalus storis) leido 88 % tikslumu atrinkti optimalią plėvelės sudėtį, kurią sudarantis hidroksipropilmetilceliuliozės kiekis buvo 0,3 g, polietileno oksido kiekis – 0,1 g ir propilenglikolio kiekis – 2,8 g.
3. Dekspantenolio įterpimas į optimalios sudėties plėvelę turėjo neigiamos įtakos jos tvirtumui, kuris po veikliosios medžiagos įterpimo statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) sumažėjo 1,7 karto. Pritaikyta optimalios sudėties keitimo modifikacija, 200 kDa polietileno oksidą pakeitus į 600 kDa šio tipo polimerą, leido statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) padidinti plėvelės tvirtumą, bet 1,3 karto padidėjo ir plėvelės tirpimo trukmė. Siekiant užtikrinti optimalios sudėties su dekspantenoliu plėvelių tvirtumą, išlaikant tinkamą jų tirpimo trukmę, tikslinga bent pusę plėvelės kompozicijoje esančio 200 kDa polietileno oksido kiekio pakeisti į 600 kDa šio tipo polimerinę medžiagą.
4. Atlikus *in vitro* atpalaidavimo tyrimą, nustatyta, kad iš optimalios sudėties plėvelės ir plėvelės, į kurios sudėtį buvo įtrauktas 200 kDa ir 600 kDa molekulinės masės polietileno oksidas, didžiausias dekspantenolio kiekis (atitinkamai 20,9 % ir 23,2 %) buvo atpalaiduotas per pirmąsias 15 min., o dekspantenolio atpalaidavimas iš plėvelės, kurioje buvo didesnis 600 kDa molekulinės masės polietileno oksido kiekis, vyko lėčiau ir didžiausias dekspantenolio kiekis (30,6 %) buvo atpalaiduotas per 30 min. Siekiant greitesnio ir efektyvesnio veikliosios medžiagos atpalaidavimo, tikslinga gaminti hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietileno oksido mišinio plėveles, naudojant 200 kDa polietileno oksidą arba bent pusę jo kiekio pakeičiant į 600 kDa šio tipo polimerinę medžiagą.

Literatūros sąrašas

1. ABO ENIN, H.A., N.A. EL NABARAWY ir R.A.A. ELMONEM. Treatment of Radiation-Induced Oral Mucositis Using a Novel Accepted Taste of Prolonged Release Mucoadhesive Bi-medicated Double-Layer Buccal Films. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2017, 18(2), 563-575 [žiūrėta 2022-04-06]. ISSN 1530-9932. Prieiga per: <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0533-z2>
2. AHMADY, A. Comparative Buccal Delivery of Cyclobenzaprine HCl And Cyclobenzaprine (Base) Using Mucoadhesive Buccal Film. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Science* [interaktyvus]. 2018, 7(1), 33-40 [žiūrėta 2022-03-29]. ISSN 2277-3657. Prieiga per: <https://ijpras.com/storage/models/article/HsIAvtZ7SJ8QrzTgYrgwf30rmuwgrCHaqEynPdsx15WdMNNLTuXsPtms6jzI/comparative-buccal-delivery-of-cyclobenzaprine-hcl-and-cyclobenzaprine-base-using-mucoadhesive-buc.pdf>
3. AKIL, A., et al. Formulation and Characterization of Polymeric Films Containing Combinations of Antiretrovirals for HIV Prevention. *Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2015, 32(2), 458-468 [žiūrėta 2022-05-04]. ISSN 1573-904X. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/S11095-014-1474-44>
4. AL-DHUBIAB, B.E., et al. Development and evaluation of buccal films impregnated with selegiline-loaded nanospheres. *Drug delivery* [interaktyvus]. 2014, 23(7), 2154-2162 [žiūrėta 2022-04-26]. ISSN 1521-0464. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.948644>
5. ALAEI, S. ir H. OMIDIAN. Mucoadhesion and Mechanical Assessment of Oral Films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2021, 159, 105727 [žiūrėta 2022-03-03]. ISSN 0928-0987. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105727>
6. ALDAWSARI, H.M. ir S.M. BADR-ELDIN. Enhanced pharmacokinetic performance of dapoxetine hydrochloride via the formulation of instantly-dissolving buccal films with acidic pH modifier and hydrophilic cyclodextrin: Factorial analysis, in vitro and in vivo assessment. *Journal of Advanced Research* [interaktyvus]. 2020, 24, 281-290 [žiūrėta 2022-02-15]. ISSN 2090-1232. Prieiga per: doi.org/10.1016/j.jare.2020.04.0197
7. ALOPAEUS, J.F., et al. Mucoadhesive buccal films based on a graft co-polymer – A mucin-retentive hydrogel scaffold. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2020, 142, 105142 [žiūrėta 2022-02-07]. ISSN 0928-0987. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2019.105142>
8. ARYA, A., et al. Fast Dissolving Oral Films: An Innovative Drug Delivery System and Dosage Form. *International Journal of ChemTech Research* [interaktyvus]. 2010, 2(1), 576-583 [žiūrėta 2022-03-27]. ISSN 0974-4290. Prieiga per: [https://sphinxesai.com/sphinxesaiVol_2No.1/ChemTech_Vol_2No.1/ChemTech_Vol_2No.1PDF/CT=91%20\(576-583\).pdf](https://sphinxesai.com/sphinxesaiVol_2No.1/ChemTech_Vol_2No.1/ChemTech_Vol_2No.1PDF/CT=91%20(576-583).pdf)
9. BASAHIH, T.S., et al. Improved Transmucosal Delivery of Glimepiride via Unidirectional Release Buccal Film Loaded With Vitamin E TPGS-Based Nanocarrier. *Dose-Response* [interaktyvus]. 2020, 18(3), 1-12 [žiūrėta 2022-02-27]. ISSN 1559-3258. Prieiga per: <https://doi.org/10.1177/1559325820945164>
10. BORGES, A.F., et al. Oral films: Current status and future perspectives: I – Galenical development and quality attributes. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2015, 206, 1-19 [žiūrėta 2022-04-05]. ISSN 0168-3659. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.03.006>
11. BORGES, A.F., et al. Outlining critical quality attributes (CQAs) as guidance for the development of orodispersible films. *Pharmaceutical Development and Technology* [interaktyvus]. 2017,

- 22(2), 237-245 [žiūrėta 2022-03-12]. ISSN 1097-9867. Prieiga per: 10.1080/10837450.2016.1199567
12. BRADY, J., et al. Polymer properties and characterization. Iš: *Developing Solid Oral Dosage Forms* [interaktyvus]. 2-oji laida. San Diego: Academic Press, 2017, 181-223 [žiūrėta 2022-02-04]. ISBN 9780128024478. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00007-8>
 13. BRANDL, M. ir A. BAUER-BRANDL. Oromucosal drug delivery: Trends in in-vitro biopharma-ceutical assessment of new chemical entities and formulations. *European Journal of Pharma-ceutical Sciences* [interaktyvus]. 2019, 128, 112-117 [žiūrėta 2022-03-22]. ISSN 0928-0987. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.11.031>
 14. CELEBI, S., et al. Efficacy of dexpanthenol for pediatric post-tonsillectomy pain and wound healing. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* [interaktyvus]. 2013, 122(7), 464-467 [žiūrėta 2022-03-06]. ISSN 1943-572X. Prieiga per: <https://doi.org/10.1177/000348941312200710>
 15. CENTKOWSKA, K., E. ŁAWRECKA ir M. SZNITOWSKA. Technology of orodispersible polymer films with micronized loratadine – influence of different drug loadings on film properties. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2020, 12(3), 250 [žiūrėta 2022-03-29]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030250>
 16. CHACHLIOUTAKI, K., et al. Electrospun orodispersible films of isoniazid for pediatric tuberculosis treatment. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2020, 12(5), 1-14 [žiūrėta 2022-04-26]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050470>
 17. CHANDRA, A., et al. Rapidly dissolving lacidipine nanoparticle strips for transbuccal administration. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [interaktyvus]. 2018, 47, 259-267 [žiūrėta 2022-03-18]. ISSN 1773-2247. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.07.025>
 18. CHAUDHARY, S.A., A.B. CHAUDHARY ir A.T. MEHTA. Formulation development and optimization of polyox based quick dissolving film of quetiapine. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* [interaktyvus]. 2012, 4(1), 19-20 [žiūrėta 2022-03-06]. ISSN 0975-7406. Prieiga per: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.94123>
 19. CHO, H.W., et al. Orodispersible Polymer Films with the Poorly Water-Soluble Drug, Olanzapine: Hot-Melt Pneumatic Extrusion for Single-Process 3D Printing. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2020, 12(8), 692 [žiūrėta 2022-04-30]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080692>
 20. CILURZO, F., et al. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discovery Today* [interaktyvus]. 2018, 23(2), 251-259 [žiūrėta 2022-04-23]. ISSN 1359-6446. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.003>
 21. CIURBA, A., et al. Polymeric Films Containing Tenoxicam as Prospective Transdermal Drug Delivery Systems: Design and Characterization. *Processes* [interaktyvus]. 2021, 9(1), 136 [žiūrėta 2022-03-22]. ISSN 2227-9717. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pr9010136>
 22. CURTIS-FISK, J., et al. Effect of formulation conditions on hypromellose performance properties in films used for capsules and tablet coatings. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2012, 13(4), 1170-1178 [žiūrėta 2022-01-25]. ISSN 1530-9932. Prieiga per: <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9841-0>
 23. DAHMASH, E.Z., A. IYIRE. ir H.S. ALYAMI. Development of orally dissolving films for pediatric-centric administration of anti-epileptic drug topiramate – A design of experiments (DoE) study. *Saudi Pharmaceutical Journal* [interaktyvus]. 2021, 29(7), 635-647 [žiūrėta 2022-04-11]. ISSN 1319-0164. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/J.JSPS.2021.04.025>

24. DEBOTTON, N. ir A. DAHAN. Applications of Polymers as Pharmaceutical Excipients in Solid Oral Dosage Forms. *Medicinal Research Reviews* [interaktyvus]. 2017, 37(1), 52-97 [žiūrėta 2022-03-22]. ISSN 1098-1128. Prieiga per: <https://doi.org/10.1002/med.21403>
25. DRAKSLER, P. ir B. JANKOVIĆ. Designing polyethylene oxide and hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets with comparable dissolution properties. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* [interaktyvus]. 2020, 14(4), 87-98 [žiūrėta 2022-02-07]. ISSN 1996-0816. Prieiga per: <https://doi.org/10.5897/AJPP2020.5133>
26. EDMANS, J.G., et al. Mucoadhesive Electrospun Fibre-Based Technologies for Oral Medicine. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2020, 12(6), 504 [žiūrėta 2022-04-18]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060504>
27. EL-BARY, A.A., I. AL SHARABI ir B.S. HAZA'A. Effect of casting solvent, film-forming agent and solubilizer on orodispersible films of a polymorphic poorly soluble drug: an in vitro/in silico study. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. 2019, 45(11), 1751-1769 [žiūrėta 2022-03-29] ISSN 1520-5762. Prieiga per: <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1656733>
28. ELEFThERIADIS, G.K., et al. Unidirectional drug release from 3D printed mucoadhesive buccal films using FDM technology: In vitro and ex vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [interaktyvus]. 2019, 144, 180-192 [žiūrėta 2022-04-06]. ISSN 1873-3441. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.09.018>
29. ELMESHAD, A.N. ir A.S. EL HAGRASY. Characterization and optimization of orodispersible mosapride film formulations. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2011, 12(4), 1384-1392 [žiūrėta 2022-03-15]. ISSN 1530-9932. Prieiga per: <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9713-z>
30. ELSHAFEEY, A.H. ir R.M. EL-DAHMY. Formulation and development of oral fast-dissolving films loaded with nanosuspension to augment paroxetine bioavailability: In vitro characterization, ex vivo permeation, and pharmacokinetic evaluation in healthy human volunteers. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2021, 13(11), 1869 [žiūrėta 2022-03-15]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111869>
31. EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION. *European Pharmacopoeia*. 10-oji laida. Strasbourg: Council of Europe, 2019. ISBN 9789287189127
32. FAHMY, R.H. ir S.M. BADR-ELDIN. Novel delivery approach for ketotifen fumarate: Dissofilms formulation using 32 experimental design: In vitro/in vivo evaluation. *Pharmaceutical Development and Technology* [interaktyvus]. 2014, 19(5), 521-530 [žiūrėta 2022-03-15]. ISSN 1097-9867. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.800108>
33. FERNANDES, F.P., et al. Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films Based on Pectin and Gellan Gum Containing Triamcinolone Acetonide. *International Journal of Polymer Science* [interaktyvus]. 2018, 2018, 10 [žiūrėta 2022-04-05]. Prieiga per: <https://doi.org/10.1155/2018/2403802>
34. FOO, W.C., et al. A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2018, 539(1-2), 165-174 [žiūrėta 2022-02-12]. ISSN 1873-3476. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.047>
35. FULLER, C.S., et al. Interactions in poly(ethylene oxide) – hydroxypropyl methylcellulose blends. *Polymer* [interaktyvus]. 2001, 42(23), 9583-9592 [žiūrėta 2022-02-07]. ISSN 0032-3861. Prieiga per: [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(01\)00477-3](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(01)00477-3)
36. GALANDE, A.D., N.A. KHURANA ir S. MUTALIK. Pediatric dosage forms – challenges and recent developments: A critical review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* [inter-

- aktyvus]. 2020, 10(07), 155-166 [žiūrėta 2022-04-14]. ISSN 2231-3354. Prieiga per: <https://doi.org/10.7324/japs.2020.10718>
37. GARSUCH, V. ir J. BREITKREUTZ. Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [interaktyvus]. 2010, 62(4), 539-545 [žiūrėta 2022-04-03]. ISSN 2042-7158. Prieiga per: <https://doi.org/10.1211/jpp.62.04.0018>
 38. GHAVAMI-LAHIJI, M., et al. Drug-loaded polymeric films as a promising tool for the treatment of periodontitis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [interaktyvus]. 2019, 52, 122-129 [žiūrėta 2022-03-23]. ISSN 1773-2247. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.04.034>
 39. GHOSAL, K., S. Chakrabarty ir A. Nanda. Hydroxypropyl Methylcellulose in Drug Delivery. *Der Pharmacia Sinica* [interaktyvus]. 2011, 2(2), 52-168 [žiūrėta 2022-03-04]. ISSN 0976-8688. Prieiga per internetą: <https://www.imedpub.com/articles/hydroxypropyl-methylcellulose-in-drug-delivery.pdf>
 40. GÖBEL, A. ir J. BREITKREUTZ. Concept of Orodispersible or Mucoadhesive “Tandem Films” and Their Pharmaceutical Realization. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2022, 14(2), 264. [žiūrėta 2022-04-06]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020264>
 41. GOYAL, A.K., et al. Non-invasive systemic drug delivery through mucosal routes. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* [interaktyvus]. 2018, 46(2), 539-551. [žiūrėta 2022-03-22]. ISSN 2169-141X. Prieiga per: <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1463230>
 42. GUPTA, M.S., T.P. KUMAR ir D.V. GOWDA. Orodispersible Thin Film: A new patient-centered innovation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [interaktyvus]. 2020, 59, 101843 [žiūrėta 2022-04-05]. ISSN 1773-2247. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101843>
 43. HE, M., et al. Recent advances of oral film as platform for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2021, 604, 120759 [žiūrėta 2022-04-06]. ISSN 1873-3476. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120759>
 44. HEISE, R., et al. Dexpanthenol modulates gene expression in skin wound healing in vivo. *Skin Pharmacology and Physiology* [interaktyvus]. 2012, 25(5), 241-248 [žiūrėta 2022-03-06]. ISSN 1660-5535. Prieiga per: <https://doi.org/10.1159/000341144>
 45. HOFFMANN, E.M., A. BREITENBACH ir J. BREITKREUTZ. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery* [interaktyvus]. 2011, 8(3), 299-316. [žiūrėta 2021-03-23]. ISSN 1744-7593. Prieiga per: <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.553217>
 46. HUA, S. Advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for Sublingual and Buccal Administration. *Frontiers in Pharmacology* [interaktyvus]. 2019, 10, 1328 [žiūrėta 2022-02-21]. ISSN 1663-9812. Prieiga per: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01328>
 47. HUSSAIN, A., et al. Hydroxypropyl cellulose-based orally disintegrating films of promethazine HCL for the treatment of motion sickness. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2018, 17(6), 991-996 [žiūrėta 2022-02-27]. ISSN 1596-9827. Prieiga per: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v17i6.2>
 48. 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]. 2020, 146, 105270 [žiūrėta 2022-02-27]. ISSN 0928-0987. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105270>

49. IRFAN, M., et al. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharmaceutical Journal* [interaktyvus]. 2016, 24(5), 537-546 [žiūrėta 2021-02-20]. ISSN 1319-0164. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.024>
50. JACOB, S., et al. An Updated Overview of the Emerging Role of Patch and Film-Based Buccal Delivery Systems. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2021, 13(8), 1206 [žiūrėta 2022-02-22]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081206>
51. JAIPAL, A., et al. Effect of HPMC and mannitol on drug release and bioadhesion behavior of buccal discs of buspirone hydrochloride: In-vitro and in-vivo pharmacokinetic studies. *Saudi Pharmaceutical Journal* [interaktyvus]. 2015, 23(3), 315-326 [žiūrėta 2021-02-18]. ISSN 1319-0164. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.11.012>
52. JANIGOVÁ, N., et al. Effects of Various Drying Times on the Properties of 3D Printed Orodispersible Films. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2022, 14(2), 250 [žiūrėta 2022-01-25]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020250>
53. JANTRAWUT, P., et al. Effect of Plasticizer Type on Tensile Property and In Vitro Indomethacin Release of Thin Films Based on Low-Methoxyl Pectin. *Polymers* [interaktyvus]. 2017, 9(7), 289 [žiūrėta 2022-02-04]. ISSN 2073-4360. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/polym9070289>
54. JAYAPRAKASH, M.S. ir K. SHIVAKUMAR. Viscosity, ultrasonic, refractometric and morphological studies of PEO/HPMC blend in water at 30°C and 50°C. *Indian Journal of Science and Technology* [interaktyvus]. 2013, 6(1), 3918-3922 [žiūrėta 2021-03-15]. ISSN 0974-6846. Prieiga per: <https://doi.org/10.17485/ijst/2013/v6i1.14>
55. JIN, B.Z., et al. Development and in vitro evaluation of mucoadhesive patches of methotrexate for targeted delivery in oral cancer. *Oncology Letters* [interaktyvus]. 2018, 15(2), 2541-2549 [žiūrėta 2022-03-06]. ISSN 1792-1082. Prieiga per: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7613>
56. JOVANOVIĆ, M., et al. 3D printed buccal films for prolonged-release of propranolol hydrochloride: Development, characterization and bioavailability prediction. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2021, 13(12), 2143 [žiūrėta 2022-02-18]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122143>
57. KARAPINAR, G. ir M. ÜNÜR. Drugs used in the treatment of oral mucosal diseases. *Yeditepe Dental Journal* [interaktyvus]. 2019, 15(3), 366-373 [žiūrėta 2022-03-06]. ISSN 2458-9586. Prieiga per: <https://doi.org/doi:10.5505/yeditepe.2019.96158>
58. KARKI, S., et al. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2016, 11(5), 559-574 [žiūrėta 2021-03-20]. ISSN 1818-0876. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.05.004>
59. KAUR, G., D. SINGH ir V. BRAR. Bioadhesive okra polymer based buccal patches as platform for controlled drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules* [interaktyvus]. 2014, 70, 408-419 [žiūrėta 2021-04-11]. ISSN 0141-8130. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.07.015>
60. KAZA, R., P. RAJUYALAVARTHI ir N. RAVOURU. Design and characterization of fast dissolving films of valsartan. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2014, 11(2), 175-184 [žiūrėta 2021-05-24]. ISSN 2148-6247. Prieiga per: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_12350/175-184.pdf
61. KRAISIT, P., et al. Buccal administration of mucoadhesive blend films saturated with propranolol loaded nanoparticles. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2018, 13(1), 34-43 [žiūrėta 2022-03-29]. ISSN 2221-285X. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.006>

62. KRAISIT, P., et al. Preparation and Characterization of Hydroxypropyl Methylcellulose/Poly-carbophil Mucoadhesive Blend Films Using a Mixture Design Approach. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* [interaktyvus]. 2017, 65(3), 284-294 [žiūrėta 2021-05-12]. ISSN 1347-5223. Prieiga per: <https://doi.org/10.1248/cpb.c16-00849>
63. KRAMER, A., O. ASSADIAN ir T. KOBURGER-JANSSEN. Antimicrobial efficacy of the combination of chlorhexidine digluconate and dexpanthenol. *GMS hygiene and infection control* [interaktyvus]. 2016, 11 [žiūrėta 2022-03-15]. ISSN 2196-5226. Prieiga per: <https://doi.org/10.3205/dgkh000284>
64. KRAMPE, R., et al. Oromucosal film preparations: Points to consider for patient centricity and manufacturing processes. *Expert Opinion on Drug Delivery* [interaktyvus]. 2016, 13(4), 493-506 [žiūrėta 2021-04-18]. ISSN 1744-7593. Prieiga per: <https://doi.org/10.1517/17425247.2016.1118048>
65. KUMRIA, R., A.B. NAIR ir B.E. AL-DHUBIAB. Loratidine buccal films for allergic rhinitis: Development and evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. 2014, 40(5), 625-631 [žiūrėta 2021-04-20]. ISSN 1520-5762. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.884125>
66. KUTLU, Ö. ir A. METIN. Systemic dexpanthenol as a novel treatment for female pattern hair loss. *Journal of Cosmetic Dermatology* [interaktyvus]. 2021, 20(4), 1325-1330 [žiūrėta 2022-03-16]. ISSN 1473-2165. Prieiga per: <https://doi.org/10.1111/jocd.13729>
67. LEE, Y., et al. Orally disintegrating films focusing on formulation, manufacturing process, and characterization. *Journal of Pharmaceutical Investigation* [interaktyvus]. 2017, 47(3), 183-201 [žiūrėta 2021-04-07]. ISSN 2093-6214. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s40005-017-0311-2>
68. LI, K.L. ir A.L. CASTILLO. Formulation and evaluation of a mucoadhesive buccal tablet of mefenamic acid. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2020, 56, 18575 [žiūrėta 2022-02-07]. ISSN 2175-9790. Prieiga per: <https://doi.org/10.1590/S2175-97902019000418575>
69. LIEW, K. B., Y.T.F. Tan ir K.K. Peh. Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film. *Drug development and industrial pharmacy* [interaktyvus]. 2013, 40(1), 110-119 [žiūrėta 2022-02-27]. ISSN 1520-5762. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.749889>
70. LIU, C., et al. Oral fast-dissolving films containing lutein nanocrystals for improved bioavailability: formulation development, in vitro and in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2017, 18(8), 2957-2964 [žiūrėta 2022-03-23]. ISSN 1530-9932. Prieiga per: <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0777-2>
71. ŁYSZCZARZ, E., et al. The Impact of the Preparation Method on the Properties of Orodispersible Films with Aripiprazole: Electrospinning vs. Casting and 3D printing methods. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2021, 13(8), 1122 [žiūrėta 2022-03-10]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081122>
72. MA, L., L. DENG ir J. CHEN. Applications of poly(ethylene oxide) in controlled release tablet systems: A review. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. 2014, 40(7), 845-851 [žiūrėta 2021-04-18]. ISSN 1520-5762. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.831438>
73. MADDELA, S. ir B.N. NALLURI. Development of Zolmitriptan Mouth Dissolving Films: Formulation Variables, Mechanical Properties, and in Vitro Drug Release Studies. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* [interaktyvus]. 2019, 12(4), 273-279 [žiūrėta 2022-03-06]. ISSN 2455-3891. Prieiga per: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i4.32176>

74. MADY, O.Y., A.M. DONIA ir L.A. AL-MADBOLY. Miconazole-urea in a buccal film as a new trend for treatment of resistant mouth fungal white patches. *Frontiers in Microbiology* [interkatyvus]. 2018, 9, 837 [žiūrėta 2022-03-26]. ISSN 1664-302X. Prieiga per: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00837>
75. MALKAWI, W.A., et al. Formulation Challenges and Strategies to Develop Pediatric Dosage Forms. *Children* [interaktyvus]. 2022, 9(4), 488 [žiūrėta 2022-04-13]. ISSN 2227-9067. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/children9040488>
76. MAŠKOVÁ, E., et al. Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2020, 324, 695-727 [žiūrėta 2021-04-20]. ISSN 0168-3659. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.045>
77. MEHER, J.G., et al. Development and characterization of cellulose-polymethacrylate mucoadhesive film for buccal delivery of carvedilol. *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. 2013, 96(1), 172-180 [žiūrėta 2022-02-27]. ISSN 0144-8617. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.03.076>
78. MORTAZAVIAN, E., F.A. DORKOOSH ir M. RAFIEE-TEHRANI. Design, characterization and ex vivo evaluation of chitosan film integrating of insulin nanoparticles composed of thiolated chitosan derivative for buccal delivery of insulin. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. 2014, 40(5), 691-698 [žiūrėta 2021-04-05]. ISSN 1520-5762. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.886590>
79. MUSAZZI, U.M., et al. Trends in the production methods of orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2020, 576, 118963 [žiūrėta 2021-05-12]. ISSN 1873-3476. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118963>
80. MUZIB, Y.I. ir K.S. KUMARI. Mucoadhesive buccal films of glibenclamide: Development and evaluation. *International Journal of Pharmaceutical Investigation* [interaktyvus]. 2011, 1(1), 42-47 [žiūrėta 2022-02-02]. ISSN 2230-9713. Prieiga per: <https://doi.org/10.4103/2230-973X.76728>
81. NAIR, A.B., et al. In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2013, 166(1), 10-21 [žiūrėta 2022-03-12]. ISSN 0168-3659. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.11.019>
82. NAZ, K., et al. Formulation and In Vitro Characterization of Thiolated Buccoadhesive Film of Fluconazole. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2017, 18(4), 1043-1055 [žiūrėta 2021-05-18]. ISSN 1530-9932. Prieiga per: <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0607-y>
83. NIESE, S. ir J. QUODBACH. Formulation development of a continuously manufactured orodispersible film containing warfarin sodium for individualized dosing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [interkatyvus]. 2019, 136, 93-101 [žiūrėta 2022-03-15]. ISSN 1873-3441. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.01.011>
84. NURDIANTI, L., et al. Characteristic comparison of an intraoral thin film containing astaxanthin nanoemulsion using sodium alginate and gelatin polymers. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2021, 18(3), 289-295 [žiūrėta 2022-03-10]. ISSN 2148-6247. Prieiga per: <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.25483>
85. NYAMWEYA, N.N. Applications of polymer blends in drug delivery. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2021, 7(1), 1-15 [žiūrėta 2022-04-15]. ISSN 2314-7253. Prieiga per: <https://doi.org/10.1186/S43094-020-00167-2>
86. OLECHNO, K., A. BASA ir K. WINNICKA. “Success Depends on Your Backbone” – About the Use of Polymers as Essential Materials Forming Orodispersible Films. *Materials* [inter-

- aktyvus]. 2021, 14(17), 4872 [žiūrėta 2022-03-23]. ISSN 1996-1944. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/ma14174872>
87. PALEM, C.R., et al. Development, optimization and in vivo characterization of domperidone-controlled release hot-melt-extruded films for buccal delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. 2016, 42(3), 473-484 [žiūrėta 2021-04-18]. ISSN 1520-5762. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1104346>
 88. PALEM, C.R., et al. Oral transmucosal delivery of domperidone from immediate release films produced via hot-melt extrusion technology. *Pharmaceutical Development and Technology* [interaktyvus]. 2013, 18(1), 186-195 [žiūrėta 2021-05-10]. ISSN 1097-9867. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.693505>
 89. PAMLÉNYI, K., et al. Formulation and Optimization of Sodium Alginate Polymer Film as a Buccal Mucoadhesive Drug Delivery System Containing Cetirizine Dihydrochloride. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2021, 13(5), 619 [žiūrėta 2022-04-04]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050619>
 90. PANRAKSA, P., et al. Hydroxypropyl methylcellulose E15: A hydrophilic polymer for fabrication of orodispersible film using syringe extrusion 3D printer. *Polymers* [interaktyvus]. 2020, 12(11), 2666 [žiūrėta 2021-05-16]. ISSN 2073-4360. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/polym12112666>
 91. PASTÓRIO, N.F.G., et al. Design of Mucoadhesive Strips for Buccal Fast Release of Tramadol. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2021, 13(8), 1187 [žiūrėta 2022-04-05]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081187>
 92. PÉREZ, Y.A., et al. Functionalized polymers for enhance oral bioavailability of sensitive molecules. *Polymers* [interaktyvus]. 2016, 8(6), 214 [žiūrėta 2022-04-20]. ISSN 2073-4360. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/polym8060214>
 93. PILICHEVA, B., Y. UZUNOVA ir M. MARUDOVA. Polyelectrolyte Multilayer Films as a Potential Buccal Platform for Drug Delivery. *Polymers* [interaktyvus]. 2022, 14(4), 734 [žiūrėta 2021-05-28]. ISSN 2073-4360. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/polym14040734>
 94. PIMPARADE, M.B., et al. Development and evaluation of an oral fast disintegrating anti-allergic film using hot-melt extrusion technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutic* [interaktyvus]. 2017, 119, 81-90 [žiūrėta 2022-04-27]. ISSN 1873-3441. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.06.004>
 95. PREIS, M., et al. Comparative study on novel test systems to determine disintegration time of orodispersible films. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [interaktyvus]. 2014, 66(8), 1102-1111 [žiūrėta 2022-03-16]. ISSN 2042-7158. Prieiga per: <https://doi.org/10.1111/jphp.12246>
 96. PREIS, M., et al. Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [interaktyvus]. 2014, 86(3), 552-561 [žiūrėta 2021-04-29]. ISSN 1873-3441. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.12.019>
 97. PREIS, M. Orally Disintegrating Films and Mini-Tablets – Innovative Dosage Forms of Choice for Pediatric Use. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2015, 16(2), 234-241 [žiūrėta 2022-04-18]. ISSN 1530-9932. Prieiga per: <https://doi.org/10.1208/S12249-015-0313-1/tables/3>
 98. PREIS, M., et al. Oromucosal film preparations: Classification and characterization methods. *Expert Opinion on Drug Delivery* [interaktyvus]. 2013, 10(9), 1303-1317 [žiūrėta 2022-03-27]. ISSN 1744-7593. Prieiga per: <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.804058>

99. PREIS, M., M. PEIN ir J. BREITKREUTZ. Development of a Taste-Masked Orodispersible Film Containing Dimenhydrinate. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2012, 4(4), 551-562 [žiūrėta 2022-03-23]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics4040551>
100. PRIMA, G. DI., A. CONIGLIARO ir V. DE CARO. Mucoadhesive Polymeric Films to Enhance Barbaloin Penetration Into Buccal Mucosa: a Novel Approach to Chemoprevention. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2019, 20(1), 18 [žiūrėta 2022-03-22]. ISSN 1530-9932. Prieiga per: <https://doi.org/10.1208/S12249-018-1202-1/figures/7>
101. PROKSCH, E., et al. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment* [interaktyvus]. 2017, 28(8), 766-773 [žiūrėta 2022-04-06]. ISSN 1471-1753. Prieiga per: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1325310>
102. ROWE, R.C., P. SHESKEY ir M. QUINN. Handbook of pharmaceutical excipients [interaktyvus] 6-oji laida. London: Pharmaceutical Press, 2009 [žiūrėta 2021-04-15]. ISBN 9780853697923. Prieiga per: https://www.academia.edu/16731682/Handbook_of_Pharmaceutical_Excipients_6th_Edition
103. SAAB, M. ir M.M. MEHANNA. Disintegration time of orally dissolving films: various methodologies and in-vitro/in-vivo correlation. *Pharmazie* [interaktyvus]. 2019, 74(4), 227-230 [žiūrėta 2022-04-10]. ISSN 0031-7144. Prieiga per: <https://doi.org/10.1691/ph.2019.8231>
104. SADEQ, Z.A. ir N.A. RAJAB. Studying the effect of different variables on the formulation of mucoadhesive buccal patches of captopril. *International Journal of Applied Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2017, 9(2), 16-21 [žiūrėta 2022-03-27]. ISSN 0975-7058. Prieiga per: <https://doi.org/10.22159/ijap.2017v9i2.16345>
105. SALEHI, S. ir S. BODDOHI. Design and optimization of kollicoat® IR based mucoadhesive buccal film for co-delivery of rizatriptan benzoate and propranolol hydrochloride. *Materials Science and Engineering: C* [interaktyvus]. 2019, 97, 230-244 [žiūrėta 2022-04-05]. ISSN 1873-0191. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.036>
106. SALEHI, S. ir S. BODDOHI. New formulation and approach for mucoadhesive buccal film of rizatriptan benzoate. *Progress in Biomaterials* [interaktyvus]. 2017, 6(4), 175-187 [žiūrėta 2021-05-10]. ISSN 2194-0517. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s40204-017-0077-7>
107. SATTAR, M., O.M. SAYED ir M.E. LANE. Oral transmucosal drug delivery – Current status and future prospects. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2014, 471(1-2), 498-506. ISSN 1873-3476. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.05.043>
108. SCHIELE, J.T., et al. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: Prevalence, causes, and relationship to dosage forms. *European Journal of Clinical Pharmacology* [interaktyvus]. 2013, 69(4), 937-948 [žiūrėta 2022-04-18]. ISSN 1432-1041. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1417-0>
109. SEVINÇ ÖZAKAR, R. ir E. ÖZAKAR. Current Overview of Oral Thin Films. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2021, 18(1), 111-121 [žiūrėta 2022-02-22]. ISSN 2148-6247. Prieiga per: <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.76390>
110. SHABBIR, M., et al. Effect of hydrophilic and hydrophobic polymer on in vitro dissolution and permeation of bisoprolol fumarate through transdermal patch. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research* [interaktyvus]. 2017, 74(1), 187-197 [žiūrėta 2022-02-10]. ISSN 0001-6837. Prieiga per: https://www.ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2017/1/187.pdf
111. SHAH, K.R., S.A. CHAUDHARY ir T.A. MEHTA. Polyox (Polyethylene Oxide) Multifunctional Polymer in Novel Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* [interaktyvus]. 2014, 6(2), 95-101 [žiūrėta 2022-03-03]. ISSN 0975-248X. Prieiga per: <http://www.ijpsdr.com/index.php/ijpsdr/article/view/310>

112. SHEN, C., et al. Formulation and optimization of a novel oral fast dissolving film containing drug nanoparticles by Box-Behnken design-response surface methodology. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. 2014, 40(5), 649-656 [žiūrėta 2022-04-02]. ISSN 1520-5762. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.884116>
113. SHOJAEE, S., A. NOKHODCHI ir M. MANIRUZZAMAN. Evaluation of the drug solubility and rush ageing on drug release performance of various model drugs from the modified release polyethylene oxide matrix tablets. *Drug Delivery and Translational Research* [interaktyvus]. 2017, 7(1), 111-124 [žiūrėta 2022-04-11]. ISSN 2190-3948. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/S13346-016-0344-5>
114. SILVA, B.M.A., et al. Mucoadhesive oral films: The potential for unmet needs. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2015, 494(1), 537-551 [žiūrėta 2021-04-10]. ISSN 1873-3476. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.038>
115. SUKSAEREE, J., et al. Applying design of experiments (DoE) on the properties of buccal film for nicotine delivery. *E-Polymers* [interaktyvus]. 2021, 21(1), 566-574 [žiūrėta 2022-04-10]. ISSN 1618-7229. Prieiga per: <https://doi.org/10.1515/epoly-2021-0064>
116. TIAN, Y., et al. Oromucosal films: from patient centricity to production by printing techniques. *Expert Opinion on Drug Delivery* [interaktyvus]. 2019, 16(9), 981-993 [žiūrėta 2022-03-23]. ISSN 1744-7593. Prieiga per: <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1652595>
117. TRASTULLO, R., et al. Design and evaluation of buccal films as paediatric dosage form for transmucosal delivery of ondansetron. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [interaktyvus]. 2016, 105, 115-121 [žiūrėta 2021-04-26]. ISSN 1873-3441. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.05.026>
118. TZANOVA, M.M., E. HAGESAETHER ir I. THO. Solid lipid nanoparticle-loaded mucoadhesive buccal films – Critical quality attributes and in vitro safety & efficacy. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2021, 592, 120100 [žiūrėta 2022-04-13]. ISSN 1873-3476. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120100>
119. VELAGA, S.P., D. NIKJOO ir P.R. VUDDANDA. Experimental Studies and Modeling of the Drying Kinetics of Multicomponent Polymer Films. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2018, 19(1), 425-435 [žiūrėta 2021-04-26]. ISSN 1530-9932. Prieiga per: <https://doi.org/10.1208/S12249-017-0836-8/FIGURES/11>
120. VISSER, J.C., et al. Increased drug load and polymer compatibility of bilayered orodispersible films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2017, 107, 183-190 [žiūrėta 2022-02-27]. ISSN 0928-0987. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.07.010>
121. VISSER, J.C., et al. Orodispersible films as a personalized dosage form for nursing home residents, an exploratory study. *International Journal of Clinical Pharmacy* [interaktyvus]. 2020, 42(2), 436-444 [žiūrėta 2022-04-14]. ISSN 2210-7711. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00990-w>
122. VISSER, J.C., et al. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: The development of a formulation for pharmacy preparations. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2015, 478(1), 155-163 [žiūrėta 2022-03-10]. ISSN 1873-3476. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.11.013>
123. WAFI, H.G., et al. Ocular films versus film-forming liquid systems for enhanced ocular drug delivery. *Drug Delivery and Translational Research* [interaktyvus]. 2021, 11(3), 1084-1095 [žiūrėta 2022-03-22]. ISSN 2190-3948. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00825-1>

124. WASILEWSKA, K. ir K. WINNICKA. How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications. *Acta Pharmaceutica* [interaktyvus]. 2019, 69(2), 155-176 [žiūrėta 2022-02-02]. ISSN 1846-9558. Prieiga per: <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0018>
125. YASIR, M., P. NAGAR ir I. CHAUHAN. Insights into Polymers: Film Formers in Mouth Dissolving Films. *Drug Invention Today* [interaktyvus]. 2011, 3(12), 280-289 [žiūrėta 2022-04-20]. ISSN 0975-7619. Prieiga per: <http://www.afinitica.com/arnews/sites/default/files/techdocs/Film%20formers%20-%20Oral.pdf>
126. YIR-ERONG, B., et al. Oral thin films as a remedy for noncompliance in pediatric and geriatric patients. *Therapeutic Delivery* [interaktyvus]. 2019, 10(7), 443-464 [žiūrėta 2022-04-18]. ISSN 2041-6008. Prieiga per: <https://doi.org/10.4155/tde-2019-0032>
127. ZHANG, J., et al. Development and evaluation of amorphous oral thin films using solvent-free processes: Comparison between 3D printing and hot-melt extrusion technologies. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2021, 13(10), 1613 [žiūrėta 2022-02-25]. ISSN 1999-4923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101613>
128. ZIVANOVIC, S., et al. Physical, mechanical, and antibacterial properties of chitosan/PEO blend films. *Biomacromolecules* [interaktyvus]. 2007, 8(5), 1505-1510 [žiūrėta 2021-04-21]. ISSN 1526-4602. Prieiga per: <https://doi.org/10.1021/bm061140p>

Padėka

Nuoširdžiai norėčiau padėkoti savo magistro baigiamojo projekto vadovui lekt. dr. Modestui Žiliui už perduotas žinias, suteiktus naudingus patarimus ir visokeriopą pagalbą rengiant baigiamąjį magistro projektą. Esu dėkinga visam Klinikinės farmacijos katedros kolektyvui už galimybę vykdyti baigiamojo darbo tyrimus šios katedros laboratorijose. Noriu padėkoti Vaistų technologijos ir socialinės farmacijos katedrai už suteiktą galimybę pasinaudoti laboratorine įranga, atliekant polimerinių plėvelių mechaninių savybių vertinimo tyrimus. Taip pat esu dėkinga studijų kurso kolegėms už darbą draugiškoje, jaukioje ir palaikančioje aplinkoje.