



**Kauno technologijos universitetas**

Cheminės technologijos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas**

Farmacijos fakultetas

# **Hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėties modeliavimas, optimizavimas, fizikinių, mechaninių savybių ir biofarmacinis vertinimas**

Baigiamasis magistro projektas

---

**Guoda Žaleniakaitė**

Projekto autorė

**Lekt. dr. Modestas Žilius**

Vadovas

---

**Kaunas, 2022**



**Kauno technologijos universitetas**  
Cheminės technologijos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas**  
Farmacijos fakultetas

# **Hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėties modeliavimas, optimizavimas, fizikinių, mechaninių savybių ir biofarmacinis vertinimas**

Baigiamasis magistro projektas  
Medicininė chemija (6281CX001)

---

**Guoda Žaleniakaitė**  
Projekto autorė

**Lekt. dr. Modestas Žilius**  
Vadovas

**Lekt. dr. Agnė Mazurkevičiūtė**  
Recenzentė

---

**Kaunas, 2022**



**Kauno technologijos universitetas**

Cheminės technologijos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas**

Farmacijos fakultetas

Guoda Žaleniakaitė

## **Hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėties modeliavimas, optimizavimas ir 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 mokslų universiteto (toliau – LSMU) intelektinės nuosavybės valdymo ir perdavimo nuostatų bei KTU ir LSMU akademinės etikos kodekse 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 Universitete galiojančią tvarką ir būsiu pašalinta iš Universiteto, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai nagrinėjant galimą akademinės etikos pažeidimą.

Guoda Žaleniakaitė

*Patvirtinta elektroniniu būdu*

Žaleniakaitė, Guoda. Hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėties modeliavimas, optimizavimas, fizikinių, mechaninių savybių ir biofarmacinis vertinimas. Baigiamasis magistro projektas/vadovas lekt. dr. Modestas Žilius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

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

Reikšminiai žodžiai: polimerinės plėvelės, hidroksietilceliuliozė, polietileno oksidas, lidokaino hidrochloridas.

Kaunas, 2022. 55 p.

## Santrauka

**Darbo tikslas:** Sumodeliuoti ir optimizuoti hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelės sudėtį ir įvertinti jų fizikines, mechanines savybes ir biofarmacines charakteristikas.

**Baigiamojo magistro projekto tyrimų objektas:** Hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido sudėties plėvelės.

**Aktualumas:** Periodonto ligų ir burnos gleivinės ligų (opų) sukeltam skausmui mažinti užtikrinant tikslų ir tiesioginį vietinių anestetikų (lidokaino hidrochlorido) dozavimą, naudojant kaip alternatyvą polimerines plėveles.

**Rezultatai:** Eksperimentinio planavimo metu sugeneruotos 9 plėvelių sudėtys (hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido bendras kiekis 0,4 g santykiu 2:1, 3:1 ir 4:1, PEG 400 kiekis santykiu 1:1, 1:2 ir 1:3) ir įvertintos fizikinės, mechaninės savybės: pH 6,80–7,04; tirpimo trukmė 22,3–29,8 min; drėgmės kiekis 7,7–15,9 %; lipnumas 0,248–0,477 N; tvirtumas 9,1–29,4 N ir elastingumas 9,2–14,7 mm. Nuo plastifikatoriaus PEG 400 kiekio priklausė plėvelių masė, storis, drėgmės kiekis, lipnumas, tvirtumas ir elastingumas. Į atrinktos optimalios plėvelės sudėtį (hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido bendras kiekis 0,4 g santykiu 4:1, PEG 400 kiekis 1,2 g) buvo įterptas lidokaino hidrochloridas. Jo įterpimas statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) sumažino drėgmės kiekį (nuo 8,7 iki 7,7 %), lipnumą (nuo 0,477 iki 0,273 N), tvirtumą (nuo 9,1 iki 6,0 N), tačiau pailgėjo tirpimo trukmė (nuo 28,9 iki 37,8 min). Lidokaino hidrochlorido kiekio pasiskirstymas plėvelėse laikomas tolygiu, nes apskaičiuotas santykinis standartinis nuokrypis neviršijo 10 %. Atlikus hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių su lidokaino hidrochloridu *in vitro* atpalaidavimo tyrimą nustatyta, kad iš plėvelių didžiausias lidokaino hidrochlorido kiekis buvo atpalaiduotas po 15 min. – 21,0–32,1 %. Po 120 min. buvo atpalaiduota 72,2–74,9 %.

**Išvados:** Pasirinktos pagalbinės medžiagos ir jų kiekiai leido sumodeliuoti ir pasirinkti tinkamas hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido sudėties plėveles, o eksperimentinio planavimo metu buvo pasirinkti optimizavimo kriterijai, kurie kryptingai leido pasirinkti optimalios sudėties plėvelę. Lidokaino hidrochlorido įterpimas į plėveles keičia jų fizikines ir mechanines savybes, tačiau jos išlieka keliamų parametrų ribose ir yra tinkamos atpalaiduoti veikliają medžiagą, o siekiant pagaminti lipnias, tvirtas ir elastingas plėveles yra tikslinga padidinti PEG 400 kiekį ir keisti polietileno oksidą iš 200 kDa į 600 kDa.

Žaleniakaitė, Guoda. Modeling, optimization of the composition of hydroxyethyl cellulose-polyethylene oxide films, physical, mechanical properties, and biopharmaceutical evaluation. Master's Final Degree Project/supervisor lect. dr Modestas Žilius; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian Health Science University.

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

Keywords: polymer films, hydroxyethylcellulose polyethylene oxide, lidocaine hydrochloride.

Kaunas, 2022. 55 pages.

### Summary

**The aim of the major thesis:** To model and optimize the composition of hydroxyethylcellulose-polyethylene oxide film and to evaluate their physical, mechanical and biopharmaceutical properties.

**The object of research of the final master's project:** Hydroxyethylcellulose-polyethylene oxide films.

**Relevance of the master thesis:** To reduce the pain caused by periodontal diseases and oral mucosal diseases (ulcers) by providing accurate and direct dosing of local anesthetics (lidocaine hydrochloride) using polymer films as an alternative.

**Results:** During the experimental planning, 9 film compositions were generated (total hydroxyethylcellulose-polyethylene oxide content 0,4 g in the ratio 2:1, 3:1 and 4:1, PEG 400 content in the ratio 1:1, 1:2 and 1:3) and physical and mechanical properties were evaluated: pH 6,80–7,04; dissolution time 22,3–29,8 min; moisture content 7,7–15,9 %; stickiness 0,248–0,477 N; strength 9,1–29,4 N and elasticity 9,2–14,7 mm. The weight, thickness, moisture content, tack, strength and elasticity of the films depended on the amount of plasticizer PEG 400. Lidocaine hydrochloride was incorporated into the composition of the selected optimal film (hydroxyethylcellulose-polyethylene oxide total content 0,4 g 4:1, PEG 400 content 1,2 g). Its incorporation reduced the moisture content (from 8,7 to 7,7 %), stickiness (from 0,477 to 0,273 N), strength (from 9,1 to 6,0 N), but prolonged it significantly ( $p < 0,05$ ). dissolution time (28,9 to 37,8 min). The distribution of lidocaine hydrochloride in the films is considered to be uniform as the calculated relative standard deviation did not exceed 10 %. An in vitro study of hydroxyethylcellulose-polyethylene oxide films with lidocaine hydrochloride showed that the maximum amount of lidocaine hydrochloride was released after 15 minutes. – 21,0–32,1 %. After 120 min. was released 72,2–74,9 %.

**Conclusions:** The selected quality parameters and their quantities allowed to model and select suitable films of hydroxyethylcellulose-polyethylene oxide composition and optimization criteria were selected during experimental planning, which allowed the targeted selection of the film of optimal composition. The incorporation of lidocaine hydrochloride into films alters their physical and mechanical properties, however, they remain within the parameters required and are suitable for the release of the active substance and in order to produce adhesive, strong and elastic films, it is appropriate to increase the amount of PEG 400 and change the polyethylene oxide from 200 kDa to 600 kDa.

## Turinys

<b>Lentelių sąrašas</b> .....	<b>7</b>
<b>Paveikslų sąrašas</b> .....	<b>8</b>
<b>Santrumpų sąrašas</b> .....	<b>9</b>
<b>Įvadas</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Literatūros apžvalga</b> .....	<b>11</b>
1.1. Polimerinių plėvelių charakteristikos .....	11
1.1.1. Bendri kokybės parametrai .....	13
1.1.2. Plėvelių gamybos technologijos .....	18
1.1.3. Polimerinių plėvelių pritaikymas .....	18
1.2. Pagalbinių medžiagų charakteristikos ir savybės .....	19
1.3. Lidokaino hidrochlorido pritaikymo galimybės .....	23
1.4. Literatūros apžvalgos apibendrinimas .....	24
<b>2. Tyrimo metodika ir metodai</b> .....	<b>25</b>
2.1. Naudotos medžiagos ir įranga .....	25
2.2. Hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėties modeliavimas taikant eksperimentinį planavimą ir optimizavimą .....	25
2.2.1. Hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido sudėties plėvelių gamyba .....	27
2.3. Eksperimentinių hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių fizikinių ir mechaninių savybių nustatymas.....	27
2.3.1. Eksperimentinių plėvelių masės vienodumo testas. ....	27
2.3.2. Eksperimentinių plėvelių storio vienodumo testas.....	27
2.3.3. Eksperimentinių plėvelių tirpimo testas. ....	27
2.3.4. Eksperimentinių plėvelių pH matavimas.....	28
2.3.5. Eksperimentinių plėvelių drėgmės kiekio matavimas.....	28
2.3.6. Eksperimentinių plėvelių plyšimo testas.....	28
2.3.7. Plėvelių lipnumo testas.....	29
2.3.8. Lidokaino hidrochlorido kiekio vienodumo testas.....	29
2.4. Ultra efektyviosios skysčių chromatografijos analizės metodas .....	29
2.4.1. <i>In vitro</i> lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš polimerinių plėvelių tyrimas .....	30
2.4.2. Statistinė duomenų analizė .....	30
<b>3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas</b> .....	<b>31</b>
3.1. Pradinis hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėties modeliavimas .....	31
3.2. Eksperimentinių hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių fizikinių ir mechaninių savybių vertinimas.....	32
3.3. Atrinktos hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelės su lidokaino hidrochloridu fizikinių ir mechaninių savybių vertinimas .....	37
3.4. <i>in vitro</i> lidokaino hidrochlorido atpalaidavimo iš eksperimentinių plėvelių vertinimas.....	43
3.5. Rezultatų apibendrinimas .....	44
<b>Rekomendacijos</b> .....	<b>46</b>
<b>Išvados</b> .....	<b>47</b>
<b>Literatūros sąrašas</b> .....	<b>48</b>
<b>Padėka</b> .....	<b>55</b>

## Lentelių sąrašas

1 lentelė. Reprezentatyvių polimerų, naudojamų plėvelių gamyboje, savybės ir pagrindiniai duomenys [18].....	12
2 lentelė. <i>In vitro</i> kokybės vertinimo metodai burnos gleivinės plėvelei [47].....	17
3 lentelė. Hidroksietilceliuliozės fizikinės ir cheminės savybės [66].....	20
4 lentelė. Polietileno oksido fizikinės ir cheminės savybės [68].....	21
5 lentelė. Eksperimentinės hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėtys.....	26
6 lentelė. Teorinės ir praktinės atrinktos plėvelės reikšmės atitikimui.....	37
7 lentelė. Plėvelių su lidokaino hidrochloridu sudėtys.....	38
8 lentelė. <i>Higuchi</i> matematinio modelio parametrai.....	43

## Paveikslų sąrašas

1 pav. Polimerinių plėvelių streso ir deformacijos kreivės [28].....	14
2 pav. Tekstūros analizatorius su sudėtinėmis dalimis [27].....	14
3 pav. Plėvelių procentinio pailgėjimo nustatymas naudojant tekstūros analizatorių. a - pradinis plėvelės ilgis mėginio laikiklio angoje, a' – pradinis ilgis - zondo spindulys, b – zondo poslinkis, c' + r – ilgis po deformacijos, o a' = c' – ilgis po įtempimo ir r – zondo spindulys [27].....	15
4 pav. Hidroksietilceliuliozės struktūra.....	20
5 pav. Polietileno oksido struktūrinė formulė.....	21
6 pav. Polietileno oksido gavimo reakcija.....	21
7 pav. Lidokaino hidrochlorido struktūrinė formu.....	23
8 pav. Plėvelės gamybos schema.....	27
9 pav. Tirpinimo testo schema.....	28
10 pav. Tekstūros analizatoriaus schema [27].....	28
11 pav. Chromatografijos analizės schema ir sąlygos.....	29
12 pav. <i>Franz</i> tipo vertikali difuzinė celė su peristaltiniu siurbliu [85].....	30
13 pav. Piradinė plėvelių sudėties atrankos schema.....	31
14 pav. Eksperimentinių plėvelių masės vienodumo rezultatai.....	33
15 pav. Eksperimentinių plėvelių storio vienodumo rezultatai.....	33
16 pav. Eksperimentinių plėvelių tirpimo rezultatai.....	34
17 pav. Eksperimentinių plėvelių drėgmės kiekio rezultatai.....	35
18 pav. Eksperimentinių plėvelių lipnumo tyrimo rezultatai.....	35
19 pav. Eksperimentinių plėvelių plyšimo jėgos rezultatai.....	36
20 pav. Eksperimentinių plėvelių atstumo iki plyšimo momento rezultatai.....	37
21 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu masės rezultatai.....	38
22 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu storio rezultatai.....	39
23 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu tirpimo trukmės rezultatai.....	40
24 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu pH rezultatai.....	40
25 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu drėgmės kiekio rezultatai.....	41
26 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu lipnumo rezultatai.....	42
27 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu plyšimo jėgos rezultatai.....	42
28 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu atstumo iki plyšimo taško rezultatai.....	43
29 pav. Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių.....	44



## Santrumpų sąrašas

- HPC – hidroksipropilceliuliozė;
- HPMC – hidroksipropilmetilceliuliozė;
- PEG 400 – polietilenglikolis 400;
- PEO – polietileno oksidas;
- PVA – polivinilo alkoholis;
- PVP – polivinilpirolidonas;
- SEM – skenuojančioji elektronų mikroskopija;
- SSN – santykinis standartinis nuokrypis;
- SN – standartinis nuokrypis;
- UESC – ultra efektyvioji skysčių chromatografija;

## Įvadas

Periodonto ligos – lėtiniai uždegiminiai sutrikimai, apimantys destruktyvius ir neardomuosius periodonto atraminių dantų audinių pažeidimus, ko pasekoje gali pasireikšti skausmas. Burnos ligos (pvz. periodontitas suformuoja skausmingus pūlinius) ir burnoje esančios opos sukelia diskomfortą kramtant, geriant, valantis dantis bei kalbant. Rūkymas, stresas, netinkama mityba, burnos higienos nesilaikymas gali paskatinti opų ir periodonto ligų susidarymą. Opų ir periodonto ligų pažeidimų sukeliama skausmas gali būti malšinamas vietiniais anestetikais [1,2]. Vienas iš plačiausiai naudojamų anestetikų – lidokaino hidrochloridas. Burnoje susidarančių opų ir periodonto ligų sukeltam skausmui malšinti yra vartojami geliai, tepalai ir emulsijos su lidokaino hidrochloridu. Tačiau šios farmacinės formos turi trūkumų: sudėtingas tikslus dozavimas, burnos ertmėje išlieka trumpą laiką dėl seilių sekrecijos, rijimo, maisto vartojimo [2,3]. Tokiam skausmui malšinti, polimerinės plėvelės su lidokaino hidrochloridu būtų kaip alternatyvi farmacinė forma, kuri užtikrintų tikslų ir nesudėtingą dozavimą, lengvą pašalinimą pavartotoje vietoje, galėtų pagerinti vaisto sulaikymo laiką ir suformuotų barjerą galimoms mikrobinėms infekcijoms [2].

Polimerai naudojami ne tik tablečių (jų apvaskalų), žvakučių, pleistrų gamyboje, bet ir polimerinių plėvelių gamyboje kaip viena iš pagalbinių medžiagų. Polimerinės plėvelės matricą gali sudaryti ne vienas komponentas, tam, kad būtų pasiekta kokybiška ir tam tikromis savybėmis pasižyminti plėvelė. Plastifikatoriai (darbe naudojamas polietilenglikolis 400) plėvelėms suteikia papildomų savybių: padeda pagerinti plėvelių formavimosi savybes ir suteikia lankstumo [4]. Polimerinės plėvelės turi būti netoksiškos, pasižymėti tvirtumu, lipnumu bei stabilumu [5]. Šiame darbe buvo gaminamos žandinės plėvelės, nes burnos ertmė yra tinkama vieta vaistams tiekti dėl plataus kraujagyslių tinklo bei naudojant tokią farmacinę formą yra išvengiamas I metabolizmo kelias [6]. Polimerinės plėvelės gamintos tirpalo liejimo technologija ir tam naudoti du polimerai – hidroksietilceliuliozė ir polietileno oksidas, kuriais buvo siekiama pagaminti fizikines, mechanines savybes ir biofarmacines charakteristikas atitinkančias burnos gleivinės plėveles. Kaip modelinę veikloji medžiaga buvo pasirinktas lidokaino hidrochloridas.

**Baigiamojo magistro projekto tikslas** – sumodeliuoti ir optimizuoti hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėtį ir įvertinti jų fizikines, mechanines savybes ir biofarmacines charakteristikas.

Projekto tikslui įgyvendinti buvo išsikelti šie **uždaviniai**:

1. sumodeliuoti hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėveles ir įvertinti pasirinktas fizikines, mechanines savybes;
2. optimizuoti hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelės sudėtį pagal pasirinktus kriterijus;
3. įvertinti eksperimentinių hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių su lidokaino hidrochloridu fizikines, mechanines savybes;
4. įvertinti lidokaino hidrochlorido atpalaidavimą iš eksperimentinių hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių.

## 1. Literatūros apžvalga

Šiame skyriuje bendrai aptariama apie polimerines plėveles, jų charakteristikas, kokybės parametrus bei pritaikymą. Aptariamos polimerinių plėvelių gaminyje naudojamos pagalbinės medžiagos. Išskiriami darbe naudojami polimerai – hidroksietilceliuliozė ir polietileno oksidas.

### 1.1. Polimerinių plėvelių charakteristikos

Bendrai polimerinės plėvelės yra pusiau kietos formos tiekimo sistemos, skirtos tiekti vaistines medžiagas per biologines membranas. Mokslinėje literatūroje minima, kad tai yra plonas ir lankstus polimero sluoksnis kartu su plastifikatoriumi arba be jo [7]. Polimerinę plėvelę sudaro veiklioji medžiaga, polimeras bei įvairios pagalbinės medžiagos. Šiuo metu medicinoje naudojamos plonos polimerinės plėvelės yra patogios, greitai atpalaiduojančios veikliąją medžiagą, todėl tokia vaistų tiekimo sistema laikoma veiksminga. Tokią tiekimo sistemą galima naudoti tiek sisteminiam, tiek vietiniam veikimui. Galimi įvairūs vartojimo būdai – oralinis, prie žandikaulio, akims, po liežuvio bei ant odos [5].

Polimerinės plėvelės turi pasižymėti šiomis savybėmis: stabilumu, netoksiškumu, ilgalaikiu poveikiu, biologiniu suderinamumu su vartojimo vieta, optimaliu vaistinės medžiagos įkrovimo tūriu, tolygiu ir greitu tirpimu bei biologiškai lengvu skaidymu [5]. Tokios farmacinės formos gali būti naudingos išvengiant šalutinio vaisto poveikio bei I metabolizmo kelią [6].

Veiksniai, kurie turi įtakos vaistinių medžiagų atpalaidavimui iš polimerinių plėvelių [8]:

- polimero tipas, jo koncentracija;
- veikliosios medžiagos fizikinės – cheminės savybės;
- plastifikatoriaus tipas, jo koncentracija;
- pagalbinės medžiagos.

Palyginus polimerines plėveles su jau esamomis – tradicinėmis dozavimo formomis, jos turi keletą svarbių privalumų: 1) patogus vartojimas neinvaziniu būdu; 2) lengvas modeliavimas gaminant [9]. Siekiant sukurti efektyvias polimerines plėveles, reikia turėti išsamių žinių apie naudojamų polimerų bei vaistų farmakologines ir farmacines savybes bei tinkamai parinkti gamybinius procesus. Didelis tinkamų polimerų pasirinkimas ir pasikeitusi gamybos technologija leidžia sukurti platų polimerinių plėvelių taikymą medicinoje [10].

Daug pastangų buvo įdėta kuriant plonas polimerines plėveles, kurios dažniausiai vartojamos po liežuvio, ant žandikaulio, į akis bei ant odos [11]. 2015 metais didelį susidomėjimą sukėlė šių plėvelių panaudojimas tiekti veikliąją medžiagą per liežuvio ar žandikaulio gleivinę [12]. Šiuo metu jau yra sukurtos oftamologinės plėvelės, kurios skirtos įveikti akių barjerus, neleidžiant prarasti veikliųjų medžiagų per ašarų latakų sistemas [13]. Lengviau modifikuoti polimerinių plėvelių charakteristikas (pvz.: vaisto išsiskyrimo greitį, adhezines savybes, mechaninį stiprumą), kai yra galimybė kontroliuoti skirtingomis savybėmis pasižyminčias polimerų kompozicijas. Estetinėms savybėms pagerinti galima naudoti įvairius neaktyvius komponentus, tokius kaip užpildai, plastifikatoriai, seiles stimuliuojančias medžiagas, dažiklius bei saldiklius [5]. Plonų polimerinių plėvelių atsiradimo formuluotė pirmą kartą buvo pristatyta 1970 metų pabaigoje. Tuo metu buvo siekiama išvengti tablečių bei kapsulių sukeltų rijimo problemų [12]. Pasirodžius naujai formai atsirado įvairių plėvelių pavadinimų: oralinė plėvelė, geriama tirpi plėvelė, oralinė juostelė, plokštelė, burnoje

disperguojama plėvelė. Yra žinoma, kad vaistai, kurie pasižymi gleivinės pralaidumu yra tinkami naudoti plėvelių kompozicijose, kurios vartojamos per burną ar po liežuvio [14]. Vaistai, kurie lokalizuoti į žandikaulio plėveles, absorbuojami per burnos gleivinę, kur vėliau patenka į sisteminę kraujotaką [15]. Šios farmacinės formos paprastai būna higroskopinio pobūdžio, todėl norint jas ilgai išlaikyti, reikia imtis papildomų saugumo priemonių [16].

Polimerai – plėvelių formos pagrindas, kurių gamyboje galime sutikti įvairių [17]. Polimerus galima naudoti atskirai arba su kitais polimerais turint tikslą, kad būtų pasiektos norimos plėvelės savybės. Medicinoje naudojami polimerai privalo būti netoksiški ir nedirginantys. Vandenyje tirpūs polimerai naudojami kaip pagrindinė medžiaga formuojant plėveles. Šie polimerai naudojami siekiant pagaminti ploną, greitai suyrančią, turinčią gerą mechaninį stiprumą plėvelę. Gamybai naudojami tiek natūralūs, tiek sintetiniai polimerai [18]. Dažniausiai naudojamų polimerų polimerinėms plėvelėms gaminti, sąrašas pateiktas 1 lentelėje.

**1 lentelė.** Reprezentatyvių polimerų, naudojamų plėvelių gamyboje, savybės ir pagrindiniai duomenys [18]

Polimeras	Bendros Savybės ir pritaikymas	Literatūra
Hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC)	Molekulinė masė: 10000–1500000 g/mol; Tirpsta šaltam vandeny, bet netirpsta etanolyje ir chloroforme; Klampa: 3–100000 mPa·s; Nejoninis, pasižymi vidutinėmis mukoadhezinėmis savybėmis; Tirpalai stabilūs esant 3,0–11,0 pH. Naudojama prailgintam vaisto atpalaidavimui.	[19]
Karboksimetilceliuliozė	Molekulinė masė: 90000–700000 g/mol; Lengvai tirpsta vandenyje susidarant skaidriam arba koloidiniam tirpalui; Klampa: 5–13000 mPa·s; Gerai brinksta; Stiprus biologinis sukibimas. Pagerina hidroksipropilceliuliozės ir natrio alginato plėvelių gyvavimo laiką; Pasižymi plėvelę formuojančiomis savybėmis.	[19]
Hidroksipropilceliuliozė (HPC)	Molinė masė: 50000 – 1250000 g/mol; Tirpi šaltuose bei karštuose poliniuose organiniuose tirpikliuose – etanolyje, metanolyje, izopropilo alkoholyje bei propilenglikolyje; Klampa: 75–6500 mPa·s. Naudojama sintetiniams polimerams ir HPMC polimerų matricoje pakeisti modifikuotu krakmolu tirpumui pagerinti; Pasižymi plėvelę formuojančiomis savybėmis.	[19, 20]
Polivinilpirolidonas (PVP)	Nejoninis; Gerai brinksta. Naudojamas kaip adjuvantas, padidinti sukibimui su gleivine. Sumaišius su polivinilo alkoholiu ir HPMC lengviau formuojama plėvelė. Sumaišius su etilceliulioze bei HPC gauta plėvelė pasižymi didesniu lankstumu ir tvirtumu.	[19, 21]
Polivinilo alkoholis (PVA)	Molekulinė masė: 20000–200000 g/mol; Vandenyje tirpus; Nejoninis; Gaunamos labai lanksčios plėvelės. Dažniausiai naudojamos oftalmologiniuose polimeriniuose preparatuose (koncentracija 3–5 %).	[19]
Polietileno oksidas (PEO)	Nejoninis; Malonaus skonio, nelipnus ir neklampus; Pasižymi mukoadhezinėmis savybėmis. Plėvelės pasižymi atsparumu plyšimams ir susibangavimams. Plėvelių tirpimo greitis ir sukibimas optimizuojamas derinant mažas molekulinės masės kartu su celiulioze.	[19, 21]

Įvairių polimerų naudojimas plėvelių gamyboje suteikia joms specifinių savybių. Plėvelę formuojantys polimerai, tokie kaip hidroksipropilceliuliozė, metilceliuliozė ar karboksimetilceliuliozė, dėl savo hidrofiliųjų savybių leidžia sukurti plonas plėveles, kuriose yra mažesnis vandens garų barjeras, kuris efektyviau sulaiko vandenį [12]. Žandinės polimerinės plėvelės pasižymi plonumu ir lankstumu, dėl šių savybių iš jų vaistas yra atpalaiduojamas tiesiai į biologinę

membraną. Šios plėvelės gali pailginti vaisto atpalaidavimo laiką vartojimo vietoje bei sukelti ilgalaikį poveikį [22].

Polimerai tapo esminiu komponentu modeliuojant ir formuojant plėveles. Todėl, labai svarbu suprasti jų fizikines-chemines savybes. Mokslinėje literatūroje minima, kad ideali polimerinė plėvelė turi pasižymėti pakankamu lankstumu, minkštumu, elastingumu bei užtikrinti fizikinį ir cheminį stabilumą. Kuriant polimerinę plėvelę reikia atidžiai įvertinti šiuos parametrus, kad būtų užtikrintas efektyvus veikimas. Plėvelių charakterizavimas yra būtina sąlyga, kurio metu yra įvertinamas mechaninis tvirtumas, pH, drėgmės kiekis, sukibimas su gleivine ir paviršiaus morfologija [5].

### 1.1.1. Bendri kokybės parametrai

Kaip ir kitoms farmacinėms formoms, taip ir plėvelėms yra taikomi bendri kokybės parametrai, kurių laikomasi jų kūrimo metu. Šie parametrai yra būtini siekiant užtikrinti gerą gamybos procesą. Toliau aprašomi dažniausiai atliekami kokybės testai, kurie privalomi kuriant žandines plėveles.

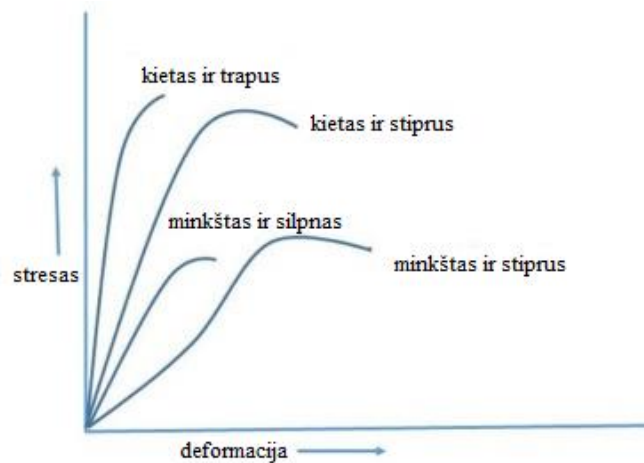
**Plėvelės storis ir svoris (masės ir storio vienodumas).** Plėvelės storio matavimas yra būtinas, nes jis lemia gamybos proceso tinkamumą ir vaisto kiekio įdėjimą į plėvelę. Tinkamas storis užtikrina patogų plėvelės vartojimą. Idealus burnos ertmės plėvelių storis yra nuo 50 iki 1000  $\mu\text{m}$  [10]. Suformuotų plėvelių storis matuojamas skirtingose plėvelės vietose su elektriniu skaitmeniniu mikrometru, sraigtinio matuokliu arba skenuojančiąja elektronų mikroskopija (SEM) [23]. Kuo storis vienodesnis, tuo plėvelė yra kokybiškesnė [24]. Storį galima apskaičiuoti pasinaudojant formule (1):

$$H(\mu\text{m}) = \frac{m(\text{partijos}) \cdot m(\text{vienos plėvelės}) \cdot 10000}{\rho(\text{partijos}) \cdot m(\text{bendras kiekis partijoje}) \cdot A(\text{plėvelės})} + f, \quad (1)$$

čia  $\rho$  – vaisto tankis,  $A$  – vienos plėvelės plotas išreikštas  $\text{g}/\text{cm}^3$ . Bendras vaisto kiekis partijoje nurodo aktyvų farmacinį komponentą.  $f$  – korekcijos koeficientas, kuris pridedamas dėl faktinės plėvelės storio vertės pasikeitimo lyginant su nustatyta verte [25].

Masės svyravimai nustatomi siekiant užtikrinti pastovų vaisto kiekį kiekviename plėvelės mėginyje. Masės vienodumas apskaičiuojamas sveriant atskirų plėvelių mėginius iš skirtingų plėvelės vietų. Apskaičiuojamas masės vidurkis ir procentinė paklaida. Dideli svorio svyravimai rodo gamybos metodo neefektyvumą. Vaistų kiekis tokiose plėvelėse bus nevienodas [10].

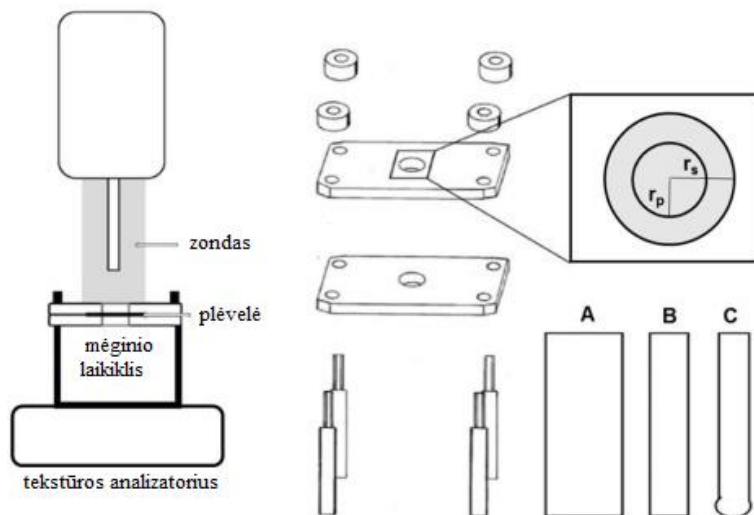
**Mechaninės savybės.** Polimerinės plėvelės turi pasižymėti pakankamu tūsumu, kad jas būtų galima lengvai nulupti nuo paviršiaus, tačiau jos neturi būti per daug lanksčios, nes taip galima prarasti plėvelės formą [26]. Mechanines savybes galima apibūdinti pagal Jungo modulį, pailgėjimą, tempiamąjį stiprį bei atsparumą plyšimui [27]. Žinoma, kad minkšti ir silpni polimerai pasižymi mažu atsparumu tempimui, pailgėjimui bei nedideliu Jungo moduliui. Kieti ir tvirti polimerai pasižymi dideliu Jungo moduliui bei dideliu atsparumu tempimui ir pailgėjimui [21]. Gamybos būdas ir naudojama kompozicija turi įtakos plėvelių mechaninėms savybėms. Bendras plėvelių elgesys stebimas streso ir deformacijos kreivėse (žr. 1 pav.) [28].



1 pav. Polimerinių plėvelių streso ir deformacijos kreivės [28]

Polimerų koncentracija ir tipas plėvelėje lemia mechaninį tvirtumą [29]. Plėvelės morfologinė būseną turi įtakos mechaniniam tvirtumui, todėl norint jį kontroliuoti reikia atsižvelgti į plėvelę formuojančias medžiagas, gamybos procesą, plėvelės storį bei vaistinės medžiagos tipą ir kiekį [5]. Plastifikatoriaus pridėjimas padeda sumažinti trapumą ir standumą, taip sumažindamas tarp molekulinės jėgas [30]. Polimerinių plėvelių mechaniniam tvirtumui įvertinti yra naudojamas tekstūros analizatorius. Sistema matuoja zondo jėgą ir poslinkį, kai jis veikia mėginį. Zondo judėjimas vyksta pastoviu greičiu, kol plėvelė suplyšta.

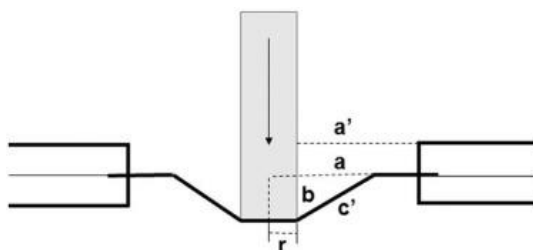
2 paveiksle pateikta eksperimentinė analizatoriaus sudėtis (kairėje) ir mėginio laikiklis plėvelės paruošimui (dešinėje). Šioje sąrankoje  $r_s$  nurodo mėginių spindulį, o  $r_p$  – zondo spindulį. A ir B raidėmis pavaizduoti cilindriniai zondai, o C raide – sferinis zondas [27].



2 pav. Tekstūros analizatorius su sudėtinėmis dalimis (adaptuota pagal šaltinį [27])

**Lankstumo patvarumas.** Plėvelių lankstumas yra svarbus dėl jų optimalaus naudojimo įvairiose vietose. Lankstumą galima nustatyti išmatuojant jų sulankstymą. Plėvelė toje pačioje vietoje pakartotinai lankstoma  $180^\circ$  plokštumos kampu tol, kol perlūžta. Yra laikoma, kad plėvelė, kurios sulankstomoji vertė yra 300 ar daugiau, yra ypač lanksti [31].

**Procentinis pailgėjimas ir pailgėjimas lūžio metu.** Pailgėjimas – tam tikra deformacija, kurios metu pasikeičia daikto forma esant bet kokiam įtempiui. Mėginį veikiant įtempiu gaunama imties deformacija, kuri lemia mėginio išsitemimą ar pailgėjimą [20]. Pailgėjimas dažniausiai matuojamas norint nustatyti polimerų plastiškumą [32]. Mėginio pailgėjimas ir pailgėjimas lūžio metu yra matuojamas naudojant tekstūros analizatorių. Elastiniu pailgėjimu yra vadinamas reiškinys, kurį turi visi elastomerai. Pailgėjimo procentas nurodo medžiagos tempimo galimybes – gebėjimą nesuplyšti, o pailgėjimas lūžio metu nurodo tašką, iki kurio plėvelę galima ištemti. Peržengus šį tašką pritaikytas zondas suplėšo plėvelę (žr. 3 pav.).



**3 pav.** Plėvelių procentinio pailgėjimo nustatymas naudojant tekstūros analizatorių. a - pradinis plėvelės ilgis mėginio laikiklio angoje, a' – pradinis ilgis - zondo spindulys, b – zondo poslinkis, c' + r – ilgis po deformacijos, o a' = c' – ilgis po įtempimo ir r – zondo spindulys [27]

Procentinio pailgėjimo apskaičiavimo formulė pateikiama taip [33]:

$$\text{Procentinis pailgėjimas (\%)} = \frac{\text{padidėjęs plėvelės ilgis}}{\text{pradinis plėvelės ilgis}} 100\%, \quad (2)$$

Pailgėjimą lūžio metu galima apskaičiuoti naudojantis šia formule (3):

$$\text{Pailgėjimas lūžio metu (\%)} = \left( \frac{\sqrt{a'^2 + b^2 + r^2}}{a} - 1 \right) 100\%, \quad (3)$$

čia a – pradinis plėvelės ilgis, a' – plėvelės ilgis, kurio nepažeidė zondas, b – zondo prasiskverbimo gylis (vertikalus poslinkis), o r – zondo spindulys [27].

**Jungo modulis.** Jungo modulis arba kitaip elastingumo modulis parodo plėvelių standumą ir elastingumą. Atsparumas plėvelių deformacijai apskaičiuojamas nubrėžiant įtempimo – deformacijos kreivę. Nuolydis nurodo Jungo modulį – kuo jis didesnis, tuo didesnis tempimo modulis [34]. Plėvelė, kuri pasižymi didesniu atsparumu tempimui ir didesniu Jungo moduliu yra kieta ir trapi su nežymiu pailgėjimu. Jungo moduliui išmatuoti gali būti naudojamas tekstūros analizatorius. Jungo modulį galima pateikti kaip įtempio ir deformacijos santykį elastingos deformacijos srityje, kuris apskaičiuojamas naudojant šią formulę (4):

$$\text{Jungo modulis} = \frac{\text{nuolydis}}{\text{plėvelės storis} \cdot \text{kryžminis greitis}} 100 \quad (4)$$

**Drėgmės kiekis.** Drėgmės kiekis plėvelėje turi įtakos jos mechaniniam stiprumui, sukibimui bei trapumui [35]. Tai vienas iš pagrindinių rodiklių nustatant plėvelės kokybę. Vandens lygio padidėjimą gali lemti higroskopinės polimerų ir tirpiklių sistemos, kurios naudojamos plėvelių

gamyboje. Plėvelės drėgmės kiekis nustatomas taikant Karlo Fišerio titravimą ar svėrimo metodą. Atliekant svėrimo metodą turi būti iš anksto pasvertos plėvelės (pradinis svoris), kurios kaitinamos 100 – 120 °C temperatūroje, kol pasiekiamas pastovus svoris. 5 lygtis naudojama apskaičiuoti drėgmės kiekį plėvelėje, kuri išreiškiama % [10]:

$$\text{Drėgmės kiekis (\%)} = \left[ \frac{\text{pradinis svoris} - \text{galutinis išdžiovintas svoris}}{\text{pradinis svoris}} \right] 100 \quad (5)$$

**Brinkimas.** Plėvelės pasižymi brinkimu, nes polimerai, kurie naudojami joms gaminti yra hidrofilieški [36]. Ši savybė yra reikalinga biologiniam sukibimui [37]. Labai dažnai išbrinkimo greitis ir laipsnis atlieka pagrindinį vaidmenį kontroliuojant veikliosios medžiagos atpalaidavimą iš plėvelės. Brinkinimas atliekamas polimerų hidratacijai išmatuoti [38]. Hidrofiliniai polimerai, kurie pasižymi skirtingomis savybėmis, turi skirtingą išbrinkimo laipsnį. Reikia atsižvelgti į matricos struktūros atsparumą vandens molekulių judėjimui. Polimerinė grandinė, kuri negali sudaryti stiprių vandenilinių ryšių, pasižymi silpna struktūra ir maža skvarba į vandenį. Padidinus vandenilinių ryšių skaičių, padidės ir stiprumas tarp polimerų [39].

Polimerų hidratacija – polimerinės grandinės atsipalaidavimas ir įsiskverbimas. Žinoma, kad gleivinės adhezijos savybės sumažėja dėl dehidratacijos [40]. Vertinant hidratacijos procentą yra matuojamas absorbcijos našumas. Matavimai atliekami pasveriant plėvelės gabalėlį ir nustatytą laiką panardinus laikoma skystyje, kuris imituoja fiziologinį žmogaus skystį. Praėjus numatytam laikui, mėginys paimamas ir nuvalomas, kad ant jo paviršiaus nepatektų perteklinio vandens, ir pasveriamas. Skaičiavimai atliekami naudojant šią formulę (6) [41]:

$$\text{Hidratacija (\%)} = \frac{W_2 - W_1}{W_1} 100, \quad (6)$$

čia  $W_2$  – mėginio svoris po matavimo, o  $W_1$  – mėginio svoris prieš matavimą.

**Irimas ir tirpimas.** Polimerų irimas ir tirpimo greitis gali padidėti ar sumažėti dėl pH ir temperatūros pokyčių [42]. Polimerinė plėvelė ima brinkti susiliejus su biologiniais skysčiais, nes atsipalaiduoja polimero grandinė, dėl kurios ir vyksta difuzija. Linijiniai ir amorfiniai polimerai linkę tirpti daug greičiau nei kryžminiai (sujungti ar pusiau kristaliniai) polimerai [43]. Plastifikatoriaus rūšis turi įtakos plėvelės irimo greičiui [21]. Plėvelės irimas stebimas, kai pasikeičia mėginio forma, o tirpimas stebimas, kai plėvelės pilnai ištirpsta tirpiklyje.

**Paviršiaus morfologija.** Plėvelės paviršius turi būti vienalytis ir ištisas, kad būtų užtikrinamas tolygus vaisto pasiskirstymas polimeriniame mišinyje. Raukšlėtas paviršius gali susidaryti dėl džiovavimo – susikaupia tarpmolekulinės ir konvekcinės jėgos. Sąveika tarp veikliosios medžiagos (kristalinio pobūdžio) ir polimerų gali sukelti plėvelės šiurkštumą [44]. Įvairias polimerinių plėvelių paviršiaus savybes galima stebėti naudojant šviesos mikroskopiją, skenuojančiąją elektronų mikroskopiją (SEM), peršviečiančiąją elektronų mikroskopiją (TEM) bei kitas vaizdines technologijas. Panaudojus šias vaizdinimo priemones galima matyti paviršiaus tekstūrą (lygus ar grubus), storį bei vaistinės medžiagos pasiskirstymą mėginiuose (agreguotas ar išsklaidytas) [40].

**Stabilumas.** Laikui bėgant yra svarbu išlaikyti tinkamas plėvelių savybes, todėl yra užtikrinamas fizinis ir cheminis stabilumas. Šios dvi charakteristikos priklauso nuo polimerinės matricos bei



gamybos proceso. Polimerinių plėvelių kūrimo etapuose turėtų būti suplanuoti ir vykdomi atitinkami stabilumo tyrimai. Stabilumą galima garantuoti ir kontroliuojant gamybos sąlygas bei pasirenkant tinkamas pagalbinės medžiagas ankstyvojoje kūrimo stadijoje. Cheminį stabilumą įtakoja polimerinės matricos charakteristikos. Daugumai reakcijų ar sąveikų įvykti reikalinga aukšta temperatūra, tačiau literatūroje randama apie reakcijas, kurios gali vykti ir kambario temperatūroje [44]. Kai kurios pagalbinės medžiagos gali veikti kaip reakcijų katalizatoriai ir taip sumažinti polimerinių plėvelių stabilumą [19].

**Organoleptinės savybės.** Burnos gleivinės plėvelės turi didelį paviršiaus plotą, todėl svarbu užtikrinti jos malonų paviršių ir skonį. Nemalonus skonis dažniausiai susijęs su veikliosios medžiagos savybėmis – kartumu, dalelių dydžiu, forma, tirpumu, jonizacija bei stiprumu [45]. Žinant šias savybes galima pasirinkti tokią sistemą, kuri užtikrins malonų skonį, poskonį bei burnos pojūtį [19].

**pH.** Normalus burnos gleivinės pH yra neutralus arba labiau bazinis 6,0–7,5. Polimerinės plėvelės pH turėtų būti toks pats kaip ir burnos gleivinės, kad nedirgintų ir jos nepažeistų. pH vertė matuojama naudojant pH–metrą [46].

*In vitro* kokybės vertinimo metodai, kurie dažniausiai naudojami burnos gleivinės plėvelei sistemaiškai apibūdinti ir pateikiami 2 lentelėje.

**2 lentelė.** *In vitro* kokybės vertinimo metodai burnos gleivinės plėvelei [47]

Kokybės parametras	Metodo principas ir vertinimo parametrai	Reikšmių riba	Literatūra
Tempimo testas	Tempimo jėga nustatoma naudojant tekstūros analizatorių arba modifikuoto balanso metodą. Tempiamasis stipris yra lygus lūžimo jėgai (N)/plėvelės skerspjūvio ploto (cm <sup>2</sup> ).	16,6–24,3 MPa	[10]
Tvirtumo testas	Plėvelės atsparumas suspaudimo jėgai nustatomas iš pasipriešinimo zondui. Vertinamas tvirtumas.	0,2–13 mJ	[27]
Įdubimo testas	Išmatuojama apkrova kaip išiskverbimo gylio funkcija. Vertinamas kietumas, elastingumo modulis.	1 mPa ir ~100 mPa	[48]
Lankstumo testas	Plėvelė sulenkama pakartotinai 180° kampu toje pačioje plokštumoje, kol sulūžta arba lankstoma iki 300 kartų nesulaužant. Vertinamas lankstumas.	~300 skaičiavimų	[49]
Vandens sugerties testas	Brinkimu įvertinamas bioadhezijos elgesys ir veikliųjų medžiagų atpalaidavimas iš plėvelės. Sugertas vanduo apskaičiuojamas pagal lygtį: $(W_2 - W_1) \cdot 100/W_1$ , kur $W_1$ – plėvelės storis, $W_2$ – plėvelės storis po išbrinkimo. Tyrimas atliekamas netikrose seilėse tam numatytą laiką.	5–25 %	[50]
Storio ir masės vienodumas	Storis yra nustatomas naudojant elektroninį skaitmeninį mikrometrą, sraigtinį matuoklį, atraminę apkabą arba skenuojant su elektrone mikroskopija. Svorio kitimai nustatomi apskaičiuojant atskiros plėvelės storį iš vidutinio ir padalijant iš vidutinio plėvelių storio.	50–1000 μm ir <50 mg	[10]
Paviršiaus morfologija	Plėvelės tvirtinamos ant specialaus pagrindo, purškimo vieta padengiama auksu inertiškoje aplinkoje ir gaunamas vaizdas. Vertinama paviršiaus tekstūra, kristališkumas, poros, veikliosios medžiagos pasiskirstymo vienodumas ir storis.	-	[51]

Kokybės parametrai	Metodo principas ir vertinimo parametrai	Reikšmių riba	Literatūra
Paviršiaus pH	Tirpinama distiliuotame vandenyje, kol išbrinksta (< 2 val.) kambario temperatūroje (25 ° C). Vertinamas pH vartojimo vietoje.	6,0–7,5	[52]
Kristališkumas	Mėginys nuskaitymas rentgeno spindulių difraktometru. Vertinamas kristalinės arba amorfinės formos buvimas.	%	[53]
Terminė analizė	Mėginys šildomas aliuminio keptuvėje aukštesnėje temperatūroje vienodu kaitinimo greičiu. Nustatoma ar plėvelėje yra fazės perėjimas, perkristalizacija ar molekulinė sąveika su vaistu.	°C	[54]
Gleivinės sukibimo stiprumas	Žandinė plėvelė pritvirtinama prie tekstūros analizatoriaus zondo su cianoakrilato klėjais. Triušio žandinis epitelis tvirtinamas ant nejudančios platformos. Zondas palaipsniui leidžiamas, kol paliečia gleivinę. Sukibimo stipris vertinamas pagal šlyties įtempį, nulupimo stiprį ir tempimo stiprumą.	6–7 N	[55]
<i>Ex vivo</i> prasiskverbimas	Naudojama triušio žandikaulio gleivinė kartu su <i>Franz</i> difuzijos celėmis, nuolatinio srauto difuzijos celėmis, žmogaus žandikaulio ląstelių linija (TR146) ir ląstelių kultūros modeliu. Vaisto absorbcijos nustatymas per žandikaulio epitelį naudojant srautą (J) ir pralaidumo koeficientą (P).	J=μg/cm <sup>2</sup> /val. P=cm/val.	[54, 56, 57]

Aukščiau aprašyti testai ir metodai gali būti naudojami vertinant polimerinių plėvelių kokybę, tačiau tam dažniausiai pasirenkami keli įvertinimo metodai. Svarbu žinoti kiekvieno parametro įtaką polimerinės plėvelės fizikinėms, mechaninėms ir biofarmacinėms savybėms, siekiant pagerinti tokios kompozicijos parametrus.

### 1.1.2. Plėvelių gamybos technologijos

Gamybos būdai, kurie dažniausiai naudojami polimerinėms plėvelėms gaminti – tirpalo liejimas ir ekstruzija [5].

Liejimo metodas yra seniausias ir plačiausiai naudojamas dėl nesudėtingo proceso ir nedidelių gamybos kaštų. Gaminant plėveles šiuo metodu yra svarbus tinkamas tirpiklių (sistemų) parinkimas, nes svarbu, kad polimeras ir pasirinkta veiklioji medžiaga būtų tirpi toje sistemoje. Maišymo proceso metu gali susidaryti oro burbuliukai, kurie turi būti pašalinti norint gauti homogenišką tirpalą. Pagamintas polimerų tirpalas išpilamas į tam tikras formas ir paliekamas džiūti tol, kol susidaro plėvelė ir išgaruoja tirpiklis. Šiuo metodu gaminamos plėvelės užtikrina polimerinėms plėvelėms keliamus kokybės reikalavimus [21].

Ekstruzijos metodas yra rečiau naudojamas plėvelių gamyboje, tačiau jo platus pritaikymas tablečių ir granulių gamyboje. Tai nesudėtingas, nepertraukiamas, ekologiškas ir ekonomišką metodas plėvelėms gaminti. Šio metodo metu polimeras, veiklioji medžiaga ir kitos pagalbinės medžiagos išmaišomos ir patalpinamos į ekstruderį. Mišinys lydomas ir gauta masė išteka į paruoštas formas, kuriose formuojasi plėvelės. Ekstruzijos metodo metu nenaudojami tirpikliai, tačiau visos medžiagos veikiamos aukštos temperatūros [5].

### 1.1.3. Polimerinių plėvelių pritaikymas

Polimerinės plėvelės leido pagerinti veikliųjų medžiagų absorbciją per burnos gleivinę. Žandinės polimerinės plėvelės palengvino veikliųjų medžiagų atpalaidavimą per žando epitelį [30]. Žmogaus burnos ertmė susideda iš lūpų, skruosto, liežuvio, kietojo gomurio, minkštojo gomurio ir burnos

dugno [58]. Mūsų žandikaulio gleivinė – pralaidumo barjeras, kurį labiausiai lemia žando epitelis, kuris veikia kaip apsauginis sluoksnis bei kliūtis kitoms – pašalinėms medžiagoms ir įvairiems mikroorganizmams. Žinoma, kad burnos gleivinė yra nuo 4 iki 4000 kartų pralaidesnė už odą [59]. Po liežuviu vartojamas vaistas tinkamas ūmiems sutrikimams gydyti dėl didelio burnos gleivinės (liežuvių, dantenu, žandikaulio, minkštojo gomurio) pralaidumo. Ilgesnis veikliosios medžiagos atpalaidavimas pasiekiamas, kai plėvelė vartojama ant žandikaulio [14]. Tokiu būdu veikliosios medžiagos gali tiesiogiai patekti į sisteminę kraujotaką per vidinę kaklo veną [60].

Nepalanki burnos terpė ir fiziologiniai skysčiai apunkina sisteminę veikliosios medžiagos poveikį. Terapinis poveikis yra pasiekiamas, kai vaistas atpalaiduojamas pavartotoje vietoje bei, kai yra pasiekiamas sisteminė kraujotaka. Burnos gleivinėje esančio vaisto absorbciją lemia keletas veiksnių: skysčio tūris, pH, fermentų aktyvumas ir burnos gleivinės pralaidumas. Seilių sekrecija apunkina vaisto buvimą pavartotoje vietoje, dėl to galimas jo išplovimas [58]. Vaistai, kurie greitai absorbuojami burnos gleivinėje, nepatenka į virškinamąjį traktą – nesukelia skrandžio rūgšties bei tulžies apykaitos procesų. Žandikaulio plėvelės Europos farmakopėjoje įtrauktos į gleivinės lipniuosius preparatus, kurie apibrėžiami kaip vienos ar daugiasluoksnės plėvelės sistema, kuri prilimpa prie žandikaulio gleivinės ir ištirpsta. Žandikaulio plėvelės imtos vartoti kaip alternatyvi vaistų tiekimo sistema – priešūždegimiam, analgetiniam, anestetiniam poveikiui.

Palyginus žandines plėveles su kitomis peroralinėmis vartojimo formomis, šios pasižymi greitesniu tirpimu, stabilumu ir atsparumu. Šios plėvelės pasižymi lankstumu ir lengvu vartojimu. Yra užtikrinamas tikslus veikliųjų medžiagų dozavimas, nes kiekvienoje plėvelėje patalpinamas tikslus kiekis [19]. Burnos gleivinės plėvelės padeda išvengti pirmosios fazės metabolizmą, jos padidina biologinį prieinamumą, užtikrina veikliosios medžiagos absorbciją per burnos gleivinę, padeda kontroliuoti dozės dydį, kuris reikalingas terapiniam poveikiui pasiekti ir nepageidaujamų reakcijų poveikiui sumažinti [20].

## 1.2. Pagalbinių medžiagų charakteristikos ir savybės

Polimerinė plėvelė – polimerinė matrica, kuri sudaryta iš vieno ar daugiau skirtingų fizikinių, cheminių ir funkcinių savybių turinčių polimerų. Charakteristikos, kurias galima kontroliuoti priklausomai nuo polimerų tipo ir rūšies – sukibimas su burnos gleivine, suirimo laikas, veikliosios medžiagos kiekis, mechaninis tvirtumas ir elastingumas [19].

Polimerai – makromolekulės, kurios sudarytos iš pasikartojančių struktūrinių vienetų, kuriuos jungia kovalentinės jungtys [61]. Jie naudojami kaip plėvelių formuotojai, tirštikliai, emulsikliai ir modifikatoriai. Plėvelės mechanines, fizikines savybes bei veikliosios medžiagos atpalaidavimą lemia polimero tipas ir jo koncentracija kompozicijoje. Per maža polimero koncentracija gali suteikti plėvelei trapumo, o per didelis kiekis suteikia didesnę storį ir gali turėti įtakos veikliosios medžiagos atpalaidavimo greičiui [62].

Polimerinių plėvelių gamyboje naudojami polimerai klasifikuojami į [5, 61]:

- Natūralius (celiuliozė, krakmolos, chitozanas, pektinas ir kt.);
- Sintetinius (etilceliuliozė, karboksietilceliuliozė, hidroksietilceliuliozė ir kt.).

Darbe naudojama **hidroksietilceliuliozė** (HEC) (žr. 4 pav.) – nejoninis, tirpus vandenyje hidrofilinis polimeras, celiuliozės eteris, kuris turi oligoetilenų oksido grupių, kuriose galinė hidroksilo grupė naudojama kaip pakaitas. Hidroksietilceliuliozė pasižymi klampumu, cheminiu stabilumu, adhezija,

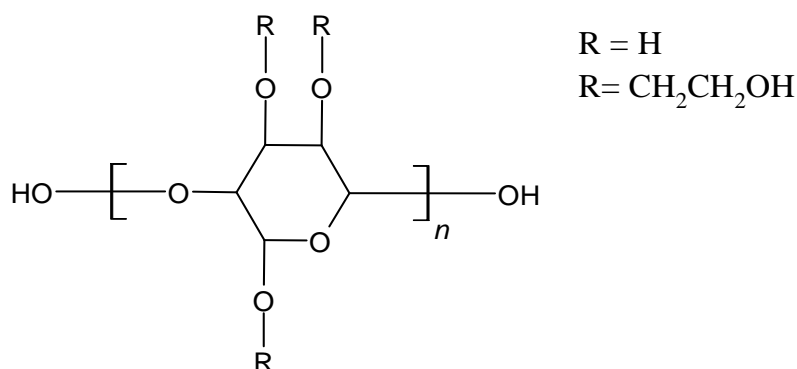
emulsinimu ir plėvelę formuojančiomis savybėmis [63]. HEC naudojama kaip tirštiklis oftalmologinėse ir vietinėse vaistų formose. Molekulės pagrindą sudaro polisacharidinė celiuliozė ir  $\beta$  (1→4) susieti D – gliukozės vienetai. Gaunama celiuliozė apdorojama natrio hidroksidu ir etilo oksidu [64]. HEC jautri rūgščių ir bazių hidrolizei, todėl rekomenduojama ruošti tirpalus, kurių pH < 7 [65]. Tai bekvapiai, beskoniai ir netoksiški balti arba šviesiai geltoni milteliai, kurie lengvai tirpsta karštame ir šaltame vandenyje, bet netirpūs daugumoje organinių tirpiklių. Ištirpę sudaro klampų tirpalą. Prie šoninių grandinių galima jungti kitus polimerus ir taip modifikuoti hidroksietilceliuliozės savybes [66].

Hidroksietilceliuliozė pasižymi šiomis savybėmis [66]:

1. Gali būti naudojama kaip paviršiaus aktyvioji medžiaga;
2. Tirpsta šaltame/karštame vandenyje, nesikaupia virinant;
3. Vanduo sulaikomas dvigubai geriau nei metilceliuliozėje;
4. Pasižymi geresnėmis srauto reguliavimo savybėmis;
5. Gautas produktas stabilus ir klampus.

**3 lentelė.** Hidroksietilceliuliozės fizikinės ir cheminės savybės [66]

<b>Išvaizda</b>	Balti arba beveik balti milteliai
<b>Drėgmė (%)</b>	maksimaliai 8
<b>pH</b>	6–8,5
<b>Dalelių dydis</b>	minimaliai 92 % praeita pro tinklę
<b>Tankis</b>	0,30–0,50 g/ml

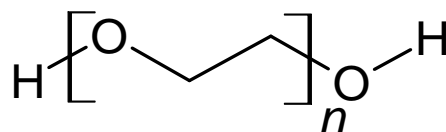


**4 pav.** Hidroksietilceliuliozės struktūra

Mokslininkas Birsanas su komanda tyrė plėveles su HEC, hidroksipropilmetilceliulioze (HPMC) ir plastifikatoriumi PEG 400. Tyrimai parodė, kad su HEC pagamintos plėvelės pasižymėjo geresnėmis mechaninėmis savybėmis nei HPMC. Hidroksietilceliuliozės plėvelės parodė geresnį tamprumą ir didesnę atsparumą plyšimui. Plėvelės su HEC per 24 valandas atpalaidavo daugiau veikliosios medžiagos (60–70 %) nei HPMC. Buvo priimta išvada, kad HEC yra tinkamesnis polimeras plėvelių gamybai dėl geresnio atsparumo plyšimui, tamprumo ir vientisumo [67].

Šiame darbe kartu su hidroksietilceliulioze naudojamas ir **polietileno oksidas** (PEO). Tai hidrofiliškas, nejoninis polimeras (etileno oksido oligomeras) – polieterio junginys, kuris gaunamas iš naftos. PEO – polimeras, kurio molinė masė viršija 20000 g/mol. Gaunamas polimerizuojant etileno oksidą. PEO polimerai saugūs ir neapsorbuojami per virškinamąjį traktą. Sudrėkinus polietileno oksidą, jis sudaro gelį ir pasižymi dideliu brinkimu. Šios savybės paskatino PEO naudoti farmacinėse dozavimo

formose. Polietileno oksidas naudojamas geriamosiose vaisto tiekimo sistemose – osmosiniuose siurbliuose, hidrofilinėse matricose ir gastroretentinėse dozavimo formose. Bendra polietileno oksido struktūra pateikta 5 paveiksle [68].



5 pav. Polietileno oksido struktūrinė formulė

$n$  indeksu pažymėtas oksietileno grupių skaičius. PEO struktūra yra labai panaši į polietilenglikolio struktūrą, tačiau jis pasižymi ilgesne molekulių grandine – didesne molekuline mase. Etileno oksido monomeras sudarytas iš epoksidinio žiedo ir esant katalizatoriui sudaro grandinę:  $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$ . Reaktyvumas šio polimero nėra reikšmingas dėl didelio molekulinio svorio [68].

PEO savybės [68]:

- Vandenyje tirpi termoplastinė derva;
- Tirpsta įvairiuose organiniuose tirpikliuose;
- Nejoninis polimeras;
- Ištiręs pasižymi dideliu klampumu esant mažam tankiui, todėl galima laikyti veiksmingu tirštikliu;
- Didelę molekulinę masę turintys pasižymi dispergavimo ir koaguliacijos savybėmis;
- Nepažeidžiamas bakterijų poveikiui;
- Vandeninis tirpalas sumažina atsparumą trinčiams;
- Formuoja bendras molekules su cheminiais junginiais, kurie turi didelį poliškumą.



6 pav. Polietileno oksido gavimo reakcija

4 lentelė. Polietileno oksido fizikinės ir cheminės savybės [68]

Išvaizda	Balsvi milteliai
Tūrinis tankis $\text{g/cm}^3$	0,47
Dalelių dydis $\mu\text{m}$	150
Kristališkumas (%)	95 %
Lydymosi temperatūra ( $^{\circ}\text{C}$ )	63–68
Išbrinkimas vandenyje	Išbrinksta 7 kartus
Tirpalo pH	8

Polimerinių plėvelių gamyboje naudojami plastifikatoriai ir kitos pagalbinės medžiagos, kurios suteikia malonų skonį bei kvapą.

**Plastifikatorius** – organinis tirpalas arba kieta medžiaga, kuri pasižymi žema lydymosi temperatūra. Dedamas kartu su kitomis medžiagomis – polimerais. Sukelia tam tikrus fizinius ir mechaninius

pokyčius plėvelėse [69, 70]. Kituose moksliniuose literatūros šaltiniuose plastifikatoriais vadinamos dervos/polimerai ar mažos molekulės, kurios daugiausiai būna skystos būsenos ir sudaro antrines jungtis su polimero grandinėmis taip sumažindamos polimero-polimero antrinį ryšį ir sustabdydamos didesnę makromolekulių judrumą. Plastifikatoriai įsijungia į amorfinę polimerų dalis, o kristalinė dalis lieka nepakitusi. Ši sąveika sumažina polimero tempimo stiprumą, kietumą, tankį, klampumą ir stiklėjimo temperatūrą. Plastifikatorius padidina polimero lankstumą, pailgėjimą lūžio metu bei suteikia tvirtumo [4]. Plastifikatorius pagerina plėvelių formavimosi savybes, išvaizdą, padidina tamprumą, sumažina įtrūkių tikimybę ir suteikia reikiamas mechanines savybes. Jo parinkimas priklauso nuo gamyboje naudojamo polimero savybių. Plastifikatoriaus kiekis turi įtakos adhezinėms savybėms [71].

Yra įvairių plastifikatorių, kurie klasifikuojami pagal savo fizinę būseną (kietą ar skystą), vaidmenį kompozicijoje (pirminis ar antrinis), molekulinę masę ir cheminę struktūrą. Plastifikatoriaus sąveiką su kitomis medžiagomis galima pasiekti dviem būdais: 1) išoriškai – sumaišant plastifikatorių su polimerais; 2) viduje – naudojant tik plastifikatoriaus molekules ir cheminį prijungimą [4].

Pirminiai plastifikatoriai sąveikauja su polimerais ir padidina jų lankstumą. Jie skirti farmacinėms kompozicijoms, kurios turi pakankamą giminingumą polimerui, ir gali būti naudojami kaip vieninteliai kompozicijoje. Antriniai plastifikatoriai veikia ne patį polimerą, o pirminį plastifikatorių ir taip didina jo efektyvumą. Jie yra mažiau suderinami su naudojamu polimeru. Antriniai plastifikatoriai dažniausiai naudojami kartu su pirminiais norint sumažinti gamybos kaštus ir pagerinti norimas plėvelės savybes. Jei polimeras geba tirpti plastifikatoriuje esant didelei jo koncentracijai, tai toks plastifikatorius laikomas pagrindiniu – pirminiu. Pirminis plastifikatorius greitai stingdo polimerą esant normaliose apdorojimo temperatūros ribose. Antriniai plastifikatoriai pasižymi mažesniu standinimo pajėgumu ir turi ribotą suderinamumą su polimeru, todėl būdami įtempti deformuojasi nevienodai. Tradiciniais hidrofiliškais plastifikatoriais laikomi: glicerolis, trietilo citratas, glicerolio triacetatas, polietilenglikolis. Hidrofobiniškais laikomi: dibutilo sebacatas, dibutilftalatas ir dietilftalatas. Jie gali būti gauti iš natūralių šaltinių arba naudojant chemines reakcijas. Išvestinės formos dažniausiai yra hidrofiliškų ir hidrofobiškų molekulių derinys kartu su esterio arba eterio jungtimis. Hidrofiliškais plastifikatoriais lengvai įterpiami į vandeningą dispersiją [4].

Dažniausiai naudojami plastifikatoriai [4]:

- 1) Dibutilo Sebacatas – naudojamas nevandeninėje ir vandeninėje sistemoje siekiant padidinti plastifikatoriaus efektyvumą. Netirpsta vandenyje, todėl ši savybė leidžia sumažinti veikliosios medžiagos išplovimą iš polimerinės plėvelės. Virimo temperatūra 344–349 °C. Garų slėgis – 0,4 kPa esant 180 °C. Šios savybės rodo, kad plastifikatorius yra mažiau lakus. Dibutilo sebacatas dažnai naudojamas kaip etilceliuliozės plastifikatorius.
- 2) Trietilo citratas – etilo alkoholio ir citrinos rūgšties triesteris. Plastifikatorius dažniausiai naudojamas vandeninėje sistemoje dėl gero tirpumo. Klampa esant 25 °C yra 35,2 cP.
- 3) Polietilenglikolis – farmacijoje naudojamas kaip tirpiklis, stabilizatorius, rišiklis, nešiklis ir plastifikatorius.
- 4) Triacetinas – acto rūgšties ir glicerolio triesteris. Jo klampa 17 cP esant 25 °C, o virimo temperatūra 258 °C. Jis pasižymi didesniu plastifikacijos efektyvumu palyginus su kitais – acetil–trietil–citratu, tributilo citratu ir acetil–tributil – citratu. Trūkumas – jis garuoja ir suyra esant įvairiems aplinkos veiksniams [72,72].

Modeliuojant polimerines plėveles yra naudojamos ir kitos pagalbinės medžiagos, kurios suteikia daugiau savybių, reikalingų tokiai farmacinei formai. Naudojami tirpikliai, cheminiai skvarbos

skatintojai, dažikliai, saldikliai ir kvapikliai. Tirpikliai padeda stabilizuoti vaistinę medžiagą ir turi įtakos skvarbai. Dažniausiai naudojami šie: vanduo, propilenglikolis, polietilenglikolis, etanolis, etilacetatas [73]. Norint pagerinti vaistinės medžiagos skvarbą per įvairias membranas, tam yra naudojami cheminiai skvarbos skatintojai. Jie turi pasižymėti tokiomis savybėmis: turi būti netoksiški, nedirginantys, nealergizuojantys, greito veikimo ir derantys su kitomis kompozicijos medžiagomis [74]. Dažniausiai naudojami terpenai, riebalų rūgštys, etanolis, glikoliai ir paviršiaus aktyviosios medžiagos [75].

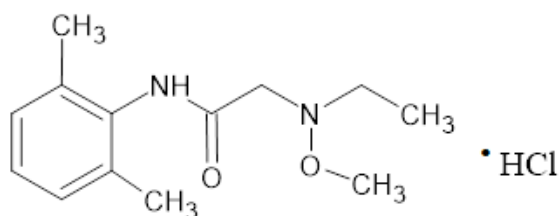
Svarbus ir žandinės polimerinės plėvelės organoleptinis palaikymas. Tai apima kvapiąsias medžiagas, saldikius ir dažikius. Šios medžiagos klasifikuojamos į natūralias, dirbtines ir kartu – vienoje sistemoje. Natūralios medžiagos – pirmasis kvapiųjų medžiagų šaltinis, kuris gaunamas iš pirminės medžiagos. Šių medžiagų naudojimas yra ribotas dėl galimo nestabilumo ir kokybės neatitikimo. Dirbtinės medžiagos – atskirai susintetintų aromatinių medžiagų mišiniai, kurie pasižymi natūralių medžiagų savybėmis. Šiomis medžiagomis galima imituoti skonį. Jie paprastai būna stabilesni už natūralius dėl patvaresnės konsistencijos [76].

### 1.3. Lidokaino hidrochlorido pritaikymo galimybės

Lidokaino hidrochloridas žinomas kaip vietinis anestetikas, kuris laikinai arba negrįžtamai nervų ląstelėms neleidžia siųsti signalus į smegenis. Vaistinė hidrofobinė molekulė pereina ląstelės membraną ir būdama citoplazmoje prisijungia vandenilį ir taip tampa hidrofiline molekule, kuri geba blokuoti natrio ir kitų jonų kanalus. Taip neuronai negali depoliarizuotis ir užtikrinti nervinio impulso sklidimo nervinėmis skaidulomis [77].

Lidokainas turi amido tarpinę grupę savo struktūroje, todėl jis kvalifikuojamas į amidinio tipo anestetikus. Šio tipo anestetikai yra stabilesni, pasižymi ilgesniu poveikiu nei esterinio tipo anestetikai. Metabolizuojami jie kepenyse ir jų metabolizmas daug lėtesnis, todėl jie linę kauptis. Amido tipo anestetikų pusinis periodas yra 1,8–6 val. [77, 78].

Lidokainas – amido tipo lokalus anestetikas, kuris susintetintas 1943 metais švedų chemiko Nilso Lofgrenio [78]. Lidokaino chidrochloridas yra balti kristaliniai milteliai, turintys kartoką skonį, tačiau bekvapiai (žr. 7 pav.) [79]. Greitai tirpsta vandenyje, etanolyje ir įvairiuose organiniuose tirpikliuose, lydosi apie 75 °C temperatūroje [80]. pKa 7,9 (22 °C temperatūroje) – silpna rūgštis, kurios jonizuota forma priklauso nuo pH. Lidokaino hidrohloridas pritaikomas ir kitose vaistinėse formose: injekcijose, geliuose, tirpaluose, tepaluose ir pleistruose [81].



7 pav. Lidokaino hidrochlorido struktūrinė formulė

Atliekant lokalią anesteziją dažniausiai yra naudojamos adatos, kurios sukelia skausmą ir diskomfortą [78]. Vietinei anestezijai naudojami geliai, tepalai ar tirpalai, kurie pasižymi netinkamu sukibimu su audiniais, dėl to burnoje jaučiamas nemalonas skonis. Bioadhezinės plėvelės padeda išvengti šių

nemalonių procedūrų, nes jos lengvai prilimpa prie anestezuojamos vietos ir nesukelia diskomforto jausmo. Bioadhezinės plėvelės vartojimas sumažina toksinį poveikį bei padidina anestetikų koncentracija gleivinės audiniuose. Lidokaino hidrochloridas suteikia anestezinį poveikį jau po 15–30 minučių [82]. Terapinė vaisto koncentracija yra nuo 1,5 iki 5 µg/ml. Toksiškumas gali pasireikšti ir šiame diapazone, tačiau didžiausia rizika yra, kai koncentracija yra didesnė už 5 µg/ml [81].

#### **1.4. Literatūros apžvalgos apibendrinimas**

Supratimas apie polimerinių plėvelių matricą formuojančias komponentų charakteristikas leidžia tinkamai pasirinkti pagalbines medžiagas. Žinojimas apie gamybos technologijas ir proceso sąlygas leidžia tinkamai pagaminti plėveles ir užtikrinti tinkamą gamybos procesą. Polimerinėje plėvelėje naudojama hidroksietilceliuliozė lengvai maišosi su kitais hidrofiliniais polimerais, tokiais kaip polietileno oksidas, sudarydami vandenilinius ryšius tarp -OH grupių. Plėvelei mechaninį lankstumą ir elastingumą suteikia papildomos medžiagos – plastifikatoriai. Supratimas apie polimerinių plėvelių kokybės parametrus leidžia įsivertinti ir pagaminti kokybiškas plėveles ir tinkamai jas modeliuoti. Plėvelėms yra vertinami tokie parametrai: masės ir storio vienodumas, drėgmės kiekis, tirpimo trukmė, lipnumas, tvirtumas ir elastingumas. PH nustatymas padeda įvertinti, ar plėvelė tinkama vartoti burnos gleivinėje. Supratimas apie testus, jų atlikimą, leidžia tinkamai įvertinti kokybės parametrus. Polimerinės plėvelės su lokaliu anestetiku gali būti pritaikomos norint sumažinti vietinį skausmą. Tam į polimerinę matricą įterpiamas lokalus anestetikas – lidokaino hidrochloridas, kuris naudojamas kaip modelinė veiklioji medžiaga.



## 2. Tyrimo metodika ir metodai

Tyrimo objektas – eksperimentinės hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelės, į kurias buvo įterptas lidokaino hidrochloridas kaip modelinė veiklioji medžiaga.

### 2.1. Naudotos medžiagos ir įranga

Tyrimuose naudotos medžiagos:

- Hidroksietilceliuliozė,  $M = \sim 250$  kDa, 1% tirpalo klampa (20 °C)  $\sim 145$  mPa, 1% į H<sub>2</sub>O esant 20 °C (Sigma-Aldrich, Vokietija);
- Polietileno oksidas,  $M = 200$  kDa (Sigma-Aldrich, Vokietija);
- Polietileno oksidas,  $M = 600$  kDa (Sigma-Aldrich, USA);
- Polietilenglikolis 400,  $M = 380\text{--}420$  Da (Carl Roth GmbH+Co. KG, Vokietija);
- Išgrynintas vanduo (LSMU laboratorija);
- Dejonizuotas vanduo (LSMU laboratorija);
- Lidokaino hidrochloridas (MOEHS Catalana SL, Ispanija);
- Trifluoracto rūgštis, grynumas 99 %;
- Acetonitrilas,  $M = 41,05$  Da, grynumas  $\geq 99,9$  %.

Įranga:

- Analitinės svarstyklės SBC 31 (Scaltec Instruments Heiligenstadt, Vokietija);
- Magnetinė maišyklė su kaitinamuoju paviršiumi (IKA® C-MAG HS 7 IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Vokietija);
- Termostatinė purtyklė (GFL3032, Vokietija);
- Skaitmeninis mikrometras (BGS technic KG, Vokietija);
- pH metras 766 Calimatic (Knick Elektronische Meßgeräte GmbH & Co, Vokietija) su Knick SE 100N elektrodu;
- Tekstūros analizatorius TA.XT plus (Stable Micro System, Jungtinė Karalystė);
- Drėgnomatis Kern MLS 50-3 HA 160 (Kern & Sohn GmbH, Vokietija);
- *Franz* tipo vertikalios difuzijos celės (Copley Scientific Limited, Jungtinė Karalystė) su peristaltiniu siurbliu Dynamax RP-1 (Rainin, JAV);
- Ultra-efektyvus skysčių chromatografas (Waters Acquity UPLC System, JAV).

### 2.2. Hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėties modeliavimas taikant eksperimentinį planavimą ir optimizavimas

Plėvelės sudėties modeliavimui buvo taikytas eksperimentinis planavimas naudojant paviršiaus atsako centrinės kompozicijos modelį ( $\alpha = 1$ ), kompiuterine programa (Design Expert 6, Stat-Ease Inc., JAV). Bendras polimero kiekis 0,4 g ir nurodytos komponentų ribos: HEC kiekis 0,30-0,32 g ir plastifikatoriaus PEG 400 kiekis 0,40-1,20 g. Naudojantis paviršiaus atsako centriniu kompozicijos modeliu ir nurodytomis sudėtinių medžiagų ribomis buvo sugeneruotos 9 plėvelių sudėty, kurios pateiktos 5 lentelėje.

**5 lentelė.** Eksperimentinės hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėtys

Eilės nr.	HEC g	PEO g	Santykis HEC:PEO	Bendras polimerų kiekis g	PEG 400 g	Santykis P:PL	Plėvelių kodas*
1	<b>0,30</b>	0,10	3:1	0,4	<b>0,80</b>	1:2	H0,30-PL0,8
2	<b>0,32</b>	0,08	4:1	0,4	<b>0,80</b>	1:2	H0,32-PL0,8
3	<b>0,30</b>	0,10	3:1	0,4	<b>0,40</b>	1:1	H0,30-PL0,4
4	<b>0,31</b>	0,09	3,5:1	0,4	<b>0,80</b>	1:2	H0,31-PL0,8
5	<b>0,32</b>	0,08	4:1	0,4	<b>0,40</b>	1:1	H0,32-PL0,4
6	<b>0,30</b>	0,10	3:1	0,4	<b>1,20</b>	1:3	H0,30-PL1,2
7	<b>0,31</b>	0,09	3,5:1	0,4	<b>0,40</b>	1:1	H0,31-PL0,4
8	<b>0,31</b>	0,09	3,5:1	0,4	<b>1,20</b>	1:3	H0,31-PL1,2
9	<b>0,32</b>	0,08	4:1	0,4	<b>1,20</b>	1:3	H0,32-PL1,2

Pastaba. P – bendras polimerų kiekis, PL – plastifikatorius. \*H – HEC, o skaičius šalia jo nurodo polimero kiekį (g), PL – plastifikatorius PEG 400, o skaičius šalia nurodo jo kiekį (g).

Eksperimentinės plėvelių sudėtys buvo vertinamos pagal tokius parametrus: masės ir storio vienodumą, pH, tirpimo trukmę, drėgmės kiekį, lipnumą, mechaninį tvirtumą ir elastingumą. Pagal gautus rezultatus buvo atlikta statistinė analizė ir gauti statistiškai reikšmingi ( $p < 0,05$ ) modeliai ir jų matematinės lygtys:

- Storis – linijinis modelis;

$$z = -309,62500 + 1140,27778x + 205,27778y, \quad (7)$$

čia  $z$  – storis ( $\mu\text{m}$ ),  $x$  – hidroksietilceliuliozės kiekis (g),  $y$  – plastifikatoriaus PEG 400 kiekis (g)

- Tirpimo trukmė – kvadratinis modelis

$$z = 1217,94944 - 7797x + 15,73958y + 12783,33333x^2 + 19,73958y^2 - 130,62500xy, \quad (8)$$

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

- Drėgmės kiekis – linijinis modelis;

$$z = 4,80 + 38,33333x - 7,74167y, \quad (9)$$

čia  $z$  – drėgmė (%),  $x$  – hidroksietilceliuliozės kiekis (g),  $y$  – plastifikatoriaus PEG 400 kiekis (g)

- Lipnumas – linijinis modelis;

$$z = -0,53633 + 2,46667x + 0,18708y, \quad (10)$$

čia  $z$  – lipnumas (N),  $x$  – hidroksietilceliuliozės kiekis (g),  $y$  – plastifikatoriaus PEG 400 kiekis (g)

- Plyšimo jėga – dviejų faktorių sąveikos modelis;

$$z = -331,21167 + 1144,83333x + 310,01667y - 1041,250xy, \quad (11)$$

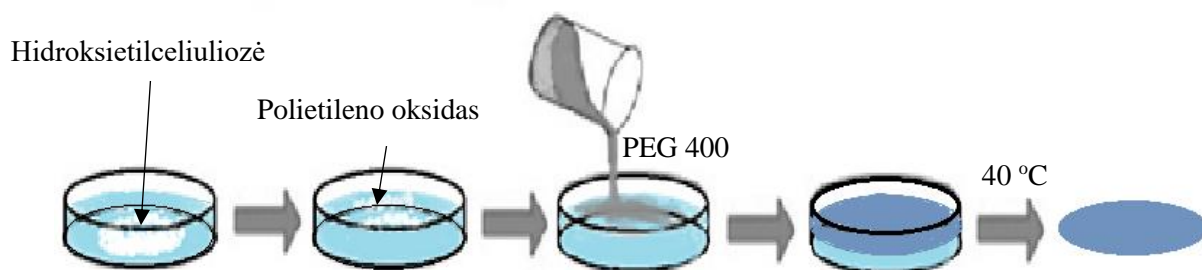
čia  $z$  – plyšimo jėga (N),  $x$  – hidroksietilceliuliozės kiekis (g),  $y$  – plastifikatoriaus PEG 400 kiekis (g)

Iš gautų statistiškai reikšmingų ( $p < 0,05$ ) modelių buvo pasirinkti vieni iš svarbiausių kriterijų siekiant optimizuoti eksperimentinių burnos plėvelių. Hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėties optimizavimo kriterijai:

- 1) maksimalus lipnumas (svarbumas 5+);
- 2) drėgmė diapazone nuo 5 iki 10 % (svarbumas 4+);
- 3) maksimalus storis (svarbumas 3+).

### 2.2.1. Hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido sudėties plėvelių gamyba

Plėvelės gaminamos tirpalo liejimo metodu (žr. 8 pav.) [83]. Polimerinis tirpalas gaminamas atsvėrus atitinkamą kiekį HEC į Petri lėkštelę ( $50,27 \text{ cm}^2$ ) ir užpylus kambario temperatūros 20 g išgryninto vandens. Po to į Petri lėkštelę buvo atsveriamas atitinkamas polietileno oksido kiekis (žr. 5 lentelė) ir maišoma kol ištirpsta polimerai. Toliau į tirpalą pilamas atitinkamas kiekis plastifikatoriaus (žr. 5 lentelė) ir išmaišoma 250 apsisukimų per minutę greičiu. Tirpalo džiovinimas atliekamas esant  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  temperatūrai iki pastovios masės. Pagamintos plėvelės buvo pasveriamos ir sukarpomos į  $1,77 \text{ cm}^2$  dydžio mėginius.



8 pav. Plėvelės gamybos schema

Plėvelių gamyba su lidokaino hidrochloridu: pirmiausiai, pagaminamas polimerų tirpalas pagal anksčiau aprašytą metodiką. Apskaičiuojamas atitinkamas kiekis lidokaino hidrochlorido. Į gautą polimerų tirpalą ( $20,196 \text{ g}$ ) Petri lėkštelėje įdedama  $0,204 \text{ g}$  lidokaino hidrochlorido siekiant pagaminti  $1 \%$  jo tirpalą. Toliau dedamas atitinkamas kiekis plastifikatoriaus PEG 400 ir gamyba atliekama pagal aukščiau nurodytą metodiką. Džiovinimo procesas atliekamas pagal aukščiau nurodytą metodiką.

### 2.3. Eksperimntinių hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių fizikinių ir mechaninių savybių nustatymas

#### 2.3.1. Eksperimentinių plėvelių masės vienodumo testas.

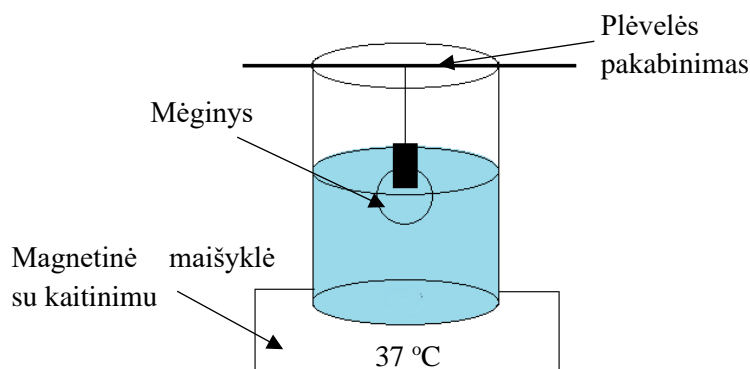
Šis testas atliktas norint įvertinti plėvelių masės vienodumą skirtingose plėvelės vietose. Iš kiekvienos skirtingos sudėties plėvelių buvo paimti  $1,77 \text{ cm}^2$  dydžio mėginiai ( $n = 24$ ) ir pasverti  $0,0001 \text{ g}$  tikslumu [5]. Plėvelių masė buvo laikoma vienoda, kai apskaičiuotas santykinis standartinis nuokrypis (SSN) buvo  $\leq 10 \%$ . Plėvelių masė buvo išreikšta g.

#### 2.3.2. Eksperimentinių plėvelių storio vienodumo testas.

Šis testas atliktas norint įvertinti plėvelių storio vienodumą skirtingose plėvelės vietose. Iš kiekvienos skirtingos sudėties plėvelių buvo paimti  $1,77 \text{ cm}^2$  dydžio mėginiai ( $n = 24$ ) ir išmatuotas storis  $0,001 \text{ mm}$  tikslumu. Plėvelių storis buvo laikomas vienodas, kai apskaičiuotas santykinis standartinis nuokrypis (SSN) buvo  $\leq 10 \%$ . Plėvelių storis išreiškiamas  $\mu\text{m}$ .

#### 2.3.3. Eksperimentinių plėvelių tirpimo testas.

Kiekvienos skirtingos sudėties eksperimentinės plėvelės ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) mėginys ( $n = 4$ ) tirpinamas  $50 \text{ ml}$   $37 \text{ }^\circ\text{C}$  temperatūros išgrynintame vandenyje (žr. 9 pav.). Fiksuojama trukmė per kurią pilnai ištirpo plėvelė. Plėvelių tirpimo laikas išreiškiamas minutėmis (min).



9 pav. Tirpimo testo schema

#### 2.3.4. Eksperimentinių plėvelių pH matavimas.

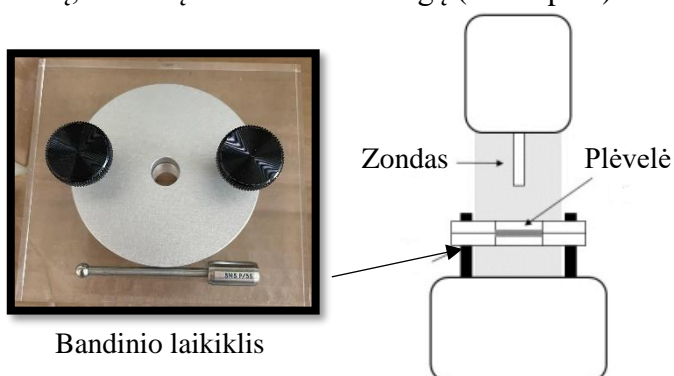
Iš kiekvienos skirtingos sudėties plėvelių buvo paimti  $1,77 \text{ cm}^2$  dydžio 4 mėginiai, kurie ištirpinti 50 ml kambario temperatūros išgrynintame vandenyje ir išmatuotas gauto tirpalo pH. Plėvelės laikomos tinkamos, kai jų pH yra 6,0–7,5.

#### 2.3.5. Eksperimentinių plėvelių drėgmės kiekio matavimas.

Kiekvienos skirtingos sudėties eksperimentinių plėvelių ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) mėginiai ( $n = 6$ ) kaitinami  $105 \text{ }^\circ\text{C}$  temperatūroje iki pastovaus svorio. Drėgmės kiekis nurodomas procentais.

#### 2.3.6. Eksperimentinių plėvelių plyšimo testas.

Polimerinių plėvelių ( $38,46 \text{ cm}^2$ ) mechaninis tvirtumas ir elastingumas nustatomi ir vertinami naudojant tekstūros analizatorių su moduli HDP/FSR. Plėvelės mėginiai ( $n = 8$ ) fiksuojami tarp dviejų plokščių, turinčių 1 cm diametro angą (žr. 10 pav.).



10 pav. Tekstūros analizatoriaus schema [27]

Zondo (SMS P/5S), turinčio 5 mm apvalų galą, maksimalus leidimosi kelias 30 mm po zondo kontakto su plėvele, o greitis 1 mm/s. Zondui palietus plėvelę fiksuojama jėga (plyšimo jėga), kuri reikalinga plėvelei pradurti ir nustatomas atstumas iki plyšimo momento. Plyšimo jėga išreikšta Niutonais (N), o nueitas atstumas – milimetrais (mm).

### 2.3.7. Plėvelių lipnumo testas.

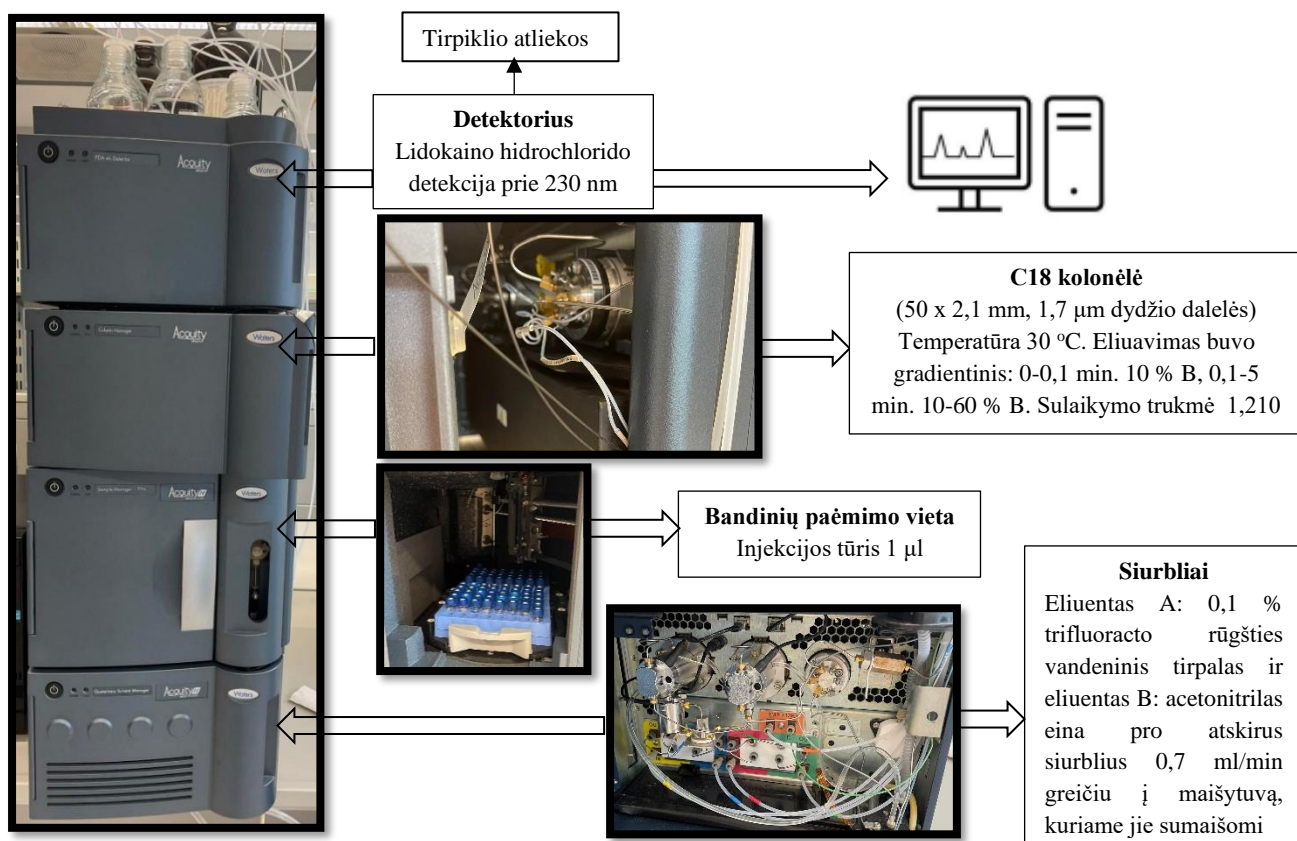
Eksperimentinių plėvelių ( $38,46 \text{ cm}^2$ ) lipnumas ( $n = 16$ ) nustatomas naudojant tekstūros analizatorių su A/MUC moduli (10 pav.). Cilindrinis zondas ( $0,785 \text{ cm}^2$ , SMS P/10) iki plėvelės juda  $0,5 \text{ mm/s}$  greičiu. Zondo su plėvelės paviršiumi kontakto jėga buvo  $0,5 \text{ N}$ , o kontakto trukmė  $10 \text{ s}$ . Po kontakto zondas nuo plėvelės pajudėjo  $0,1 \text{ mm/s}$  greičiu, o į pradinę padėtį ( $10 \text{ mm}$ ) judėjo  $0,5 \text{ mm/s}$  greičiu. Matuojama lipnumo jėga parodo jėgą, kurios reikia, kad zondas atliptų nuo plėvelės ir ši jėga išreiškta Niutonais (N).

### 2.3.8. Lidokaino hidrochlorido kiekio vienodumo testas.

Šis testas atliktas norint įvertinti lidokaino hidrochlorido kiekio vienodumą skirtingose plėvelės vietose. Iš kiekvienos skirtingos sudėties plėvelių buvo paimti  $1,77 \text{ cm}^2$  dydžio mėginiai ( $n = 4$ ). Kiekvienas mėginys ištirpintas  $60 \text{ ml}$  išgrynintame vandenyje ir gautas tirpalas filtruojamas pro membraninius PVDF filtrus, kurių porų dydis yra  $0,20 \mu\text{m}$ . Atliekama šių mėginių analizė su ultra efektyviaja skysčių chromatografija (UESC). Lidokaino hidrochlorido kiekis buvo laikomas vienodas, kai apskaičiuotas santykinis standartinis nuokrypis (SSN) buvo  $\leq 10 \%$ . Lidokaino hidrochlorido kiekis išreikštas miligramais (mg).

## 2.4. Ultra efektyviosios skysčių chromatografijos analizės metodas

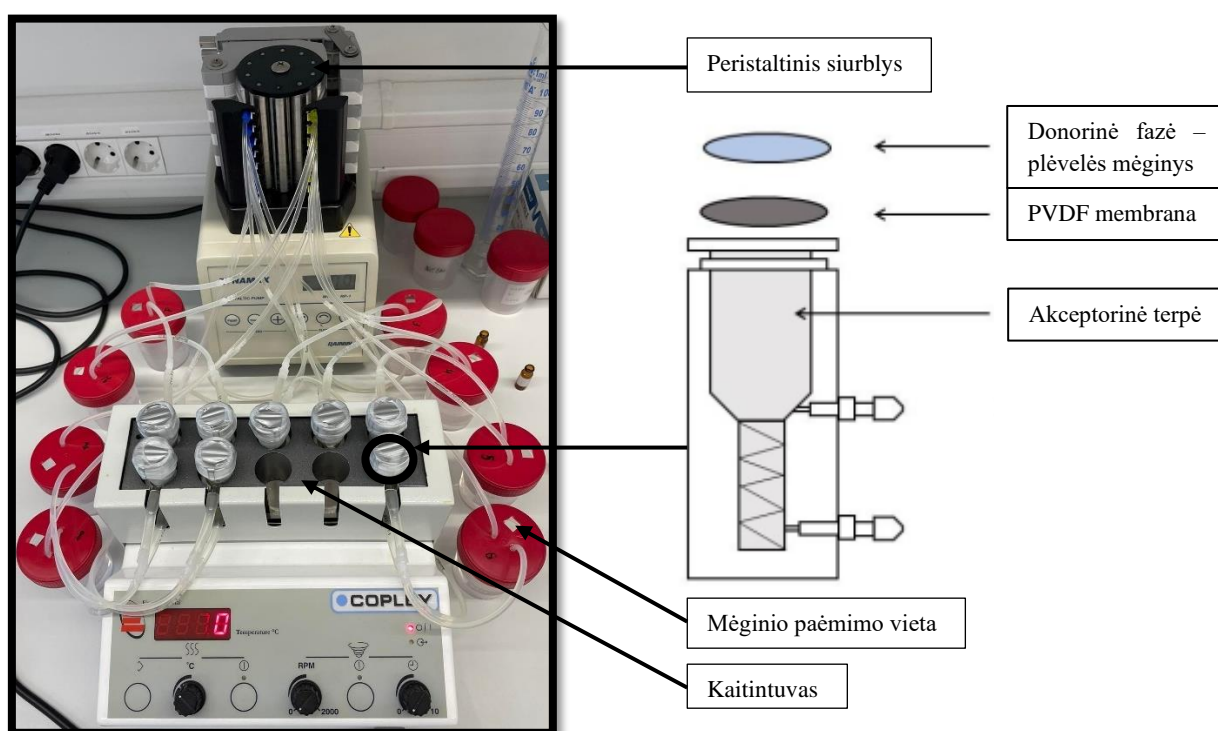
Polimerinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu kiekybinei analizei buvo naudojamas Klinikinės farmacijos katedros laboratorijoje įdiegtas ir validuotas ultra efektyviosios skysčių chromatografijos metodas, kurio schema ir sąlygos pateiktos 11 paveiksle. Lidokaino hidrochlorido kalibracinio grafiko kreivės ribos: nuo  $1$  iki  $191,1 \mu\text{g/ml}$



11 pav. Chromatografijos analizės schema ir sąlygos

### 2.4.1. *In vitro* lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš polimerinių plėvelių tyrimas

Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimo tyrimas buvo atliktas panaudojus *Franz* tipo vertikalias difuzines celes (žr. 12 pav.). Į donorinės fazės vietą buvo dedamas 1,77 cm<sup>2</sup> plėvelės mėginys (n = 4). Difuzinė membrana - PVDF su 0,45 μm skersmens poromis dedama tarp donorinės fazės ir akceptorinės terpės. Efektyvus difuzijos plotas buvo 1,77 cm<sup>2</sup>. Akceptorinė terpė – 60 ml išgrynintas vanduo, kuris neribojo lidokaino hidrochlorido tirpumo ir tirpimo procesų. Akceptorinės terpės temperatūra buvo 37 °C, kuri imituojama burnos ertmės, gleivinės temperatūrą. Akceptorinės terpės greitis buvo 10 ml/min. Iš akceptorinės terpės mėginiai (1 ml) imami po 15, 30, 45, 60 ir 120 min, filtruojami pro membraninius PVDF filtrus, kurių porų dydis 0,20 μm. Paimtas tūris yra pakeičiamas tokiu pat tūriu šviežia akceptorine terpe. Visi paimti mėginiai analizuojami UESC metodu. Duomenys gaunami kiekybiškai išreikštais matavimo vienetais – lidokaino hidrochlorido atpalaidavimo kiekis iš plėvelių buvo išreikštas % arba srautu mg/cm<sup>2</sup>.



12 pav. *Franz* tipo vertikali difuzinė celė su peristaltiniu siurbliu [84]

### 2.4.2. Statistinė duomenų analizė

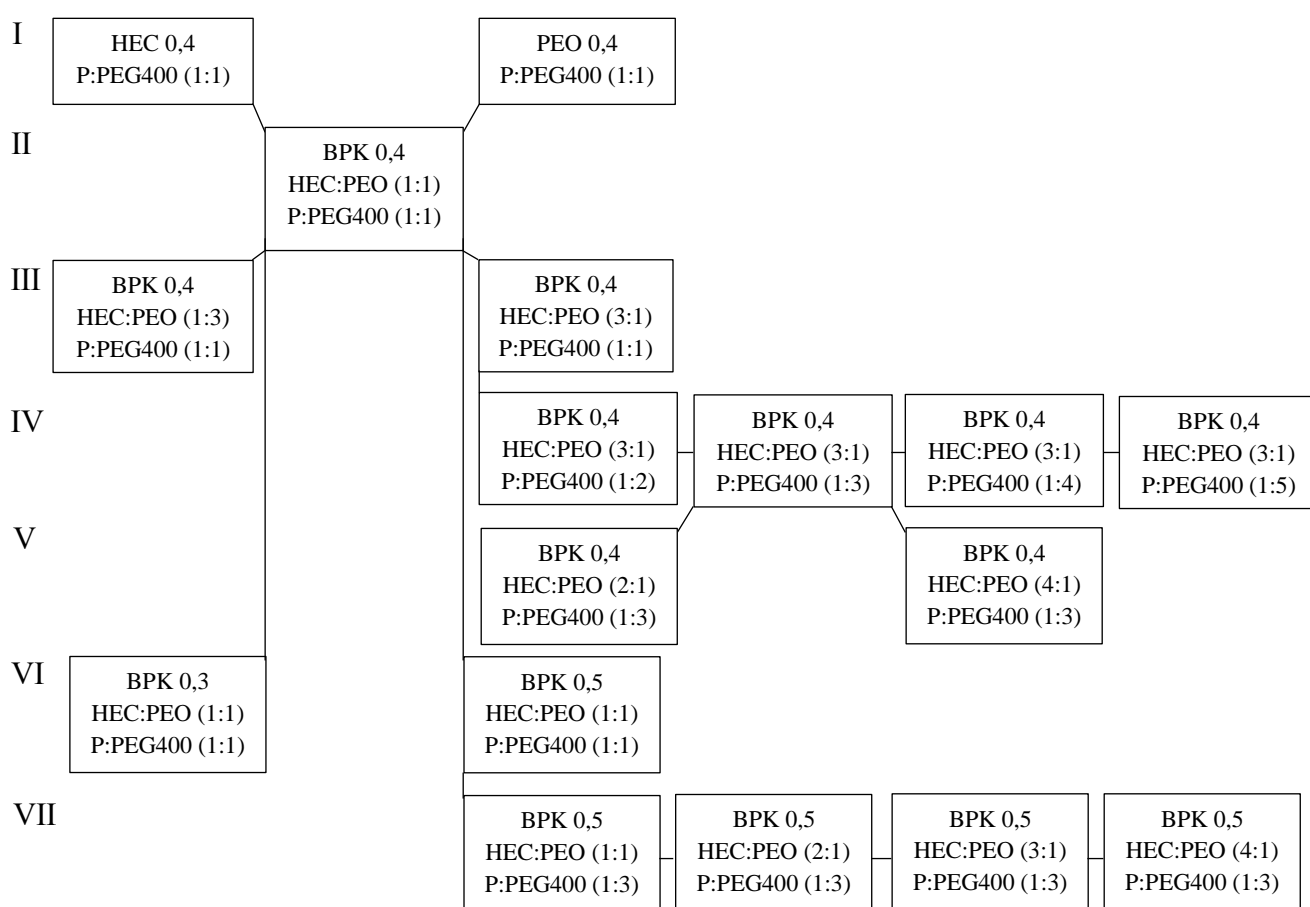
Iš gautų tyrimų duomenų buvo apskaičiuoti vidurkiai, standartinis nuokrypis, santykinis standartinis nuokrypis, determinacijos koeficientas ( $r^2$ ) bei Spirmeno (angl. Spearman) ranginės koreliacijos koeficientai. Tyrimų rezultatai pateikti kaip vidurkis (standartinis nuokrypis). Tyrimų duomenų analizė buvo atliekama taikant Mano–Vitnio U (angl. Mann–Withney U) testą. Statistiškai reikšmingi skirtumai buvo, kai  $p < 0,05$ .



### 3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

#### 3.1. Pradinis hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių sudėties modeliavimas

Hidroksietilceliuliozės (HEC) pasirinkimas buvo pagrįstas dėl to, kad suteikia plėvelėms tokias savybes: geba jas formuoti, suteikia lankstumo ir lipnumo [64, 85]. Polietileno oksidas (PEO) buvo pasirinktas dėl plėvelės gerinančių mechaninių savybių – tvirtumo, atsparumo plyšimams ir lūžiams, gero tirpimo burnos seilėse [86]. Šie polimerai yra hidrofiliniai, todėl jie lengvai tirpsta išgrynintame vandenyje. Pasirinktas plastifikatorius polietilenglikolis 400 (PEG 400) dėl plėvelių lipnumo didinimo, elastingumo ir lankstumo [87]. Ibrahimas Y. ir kiti lygino plastifikatorių PEG 400 ir glicerolį ir nustatė, kad PEG 400 plėvelėms suteikė geresnius parametrus – plėvelės buvo lipnesnės, storesnės ir mechaniškai tvirtesnė nei tos, kuriose buvo glicerolis [88]. Pirminė plėvelių sudėties atranka buvo vykdoma etapais, kurie pateikti 13 paveiksle. BPK – bendras polimerų kiekis, o P – polimerai. Plėvelių vertinimui buvo fiksuojama ar plėvelė susiformuoja ar ne.



13 pav. Pradinė plėvelių sudėties atrankos schema

**Pirmame atrankos etape** buvo gaminamos plėvelių sudėtyys atskirai su kiekvienu iš pasirinktų polimerų, kai kiekis jų 0,4 g. Santykis tarp polimero ir plastifikatoriaus PEG 400 buvo 1:1. Susiformavo plėvelė, kurioje buvo hidroksietilceliuliozė. **Antrame atrankos etape** polimerai buvo maišomi kartu santykiu 1:1, išlaikant bendrą polimerų kiekį 0,4 g, o PEG 400 santykis išlaikomas toks pats. Plėvelė susiformavo. **Trečiame atrankos etape** buvo išlaikomas bendras polimerų kiekis 0,4 g, o santykis tarp HEC:PEO buvo 1:3 ir 3:1. PEG 400 santykis išlaikomas toks pats. Susiformavo plėvelė, kurioje santykis tarp HEC:PEO buvo 3:1. **Ketvirtame atrankos etape** buvo išlaikomas bendras polimerų kiekis 0,4 g ir santykis tarp HEC:PEO – 3:1, tačiau buvo keičiamas plastifikatoriaus

PEG 400 santykis: 1:2, 1:3, 1:4 ir 1:5. Susiformavo tos plėvelės, kuriose buvo polimero ir PEG 400 santykis 1:2 ir 1:3. **Penktame atrankos etape** buvo išlaikomas bendras polimerų kiekis 0,4 g ir PEG 400 santykis 1:3, tačiau santykis tarp HEC:PEO buvo 2:1 ir 4:1. Abi plėvelės susiformavo. **Šeštame atrankos etape** pasirinktas bendras polimerų kiekis 0,3 g ir 0,5 g, o santykis tarp HEC:PEO buvo išlaikomas 1:1 ir plastifikatoriaus PEG 400 santykis buvo išlaikomas 1:1. Susiformavo plėvelė, kurioje bendras polimerų kiekis 0,5 g. **Septintame atrankos etape** buvo išlaikomas bendras polimerų kiekis 0,5 g, o santykis tarp HEC:PEO buvo 1:1, 2:1, 3:1 ir 4:1. Plastifikatoriaus PEG 400 santykis buvo išlaikomas 1:3. Susiformavo visos plėvelės.

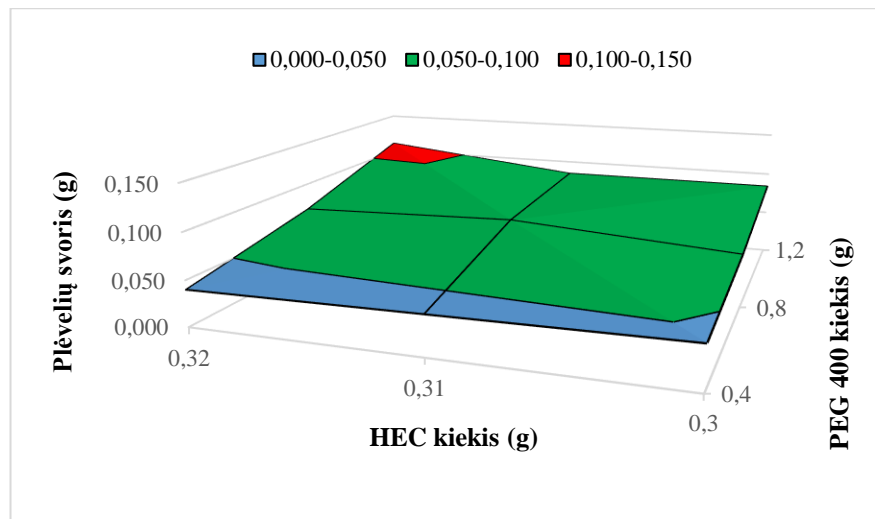
Remiantis pradiniais plėvelių sudėties atrankos rezultatais buvo pasirinkta geriausia sudėtis: bendras polimerų kiekis 0,4 ir 0,5 g, santykiai tarp HEC:PEO atitinkamai – 1:1, 1:2, 1:3 ir 4:1, o plastifikatoriaus PEG 400 santykiai atitinkamai 1:1, 1:2 ir 1:3 (P:PEG 400). Eksperimentinio planavimo metu buvo pasirinktos tokios ribos: bendras polimerų kiekis 0,4 g, santykiai tarp HEC:PEO atitinkamai 3:1–4:1 ir PEG 400 santykiai atitinkamai 1:1–1:3. Pagal atrinktos sudėties ribas buvo atliekamas eksperimentinis planavimas, kurio metu buvo taikomas paviršiaus atsako centrinis kompozicijos modelis ( $\alpha = 1$ ) ir buvo sugeneruotos 9 plėvelių sudėtys (žr. 5 lentelė). Eksperimentinėms plėvelėms buvo vertinamas masės ir storio vienodumas, tirpimo trukmė, pH, drėgmės kiekis, lipnumas, tvirtumas ir elastingumas.

### **3.2. Eksperimentinių hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių fizikinių ir mechaninių savybių vertinimas**

Žandinei polimerinei plėvelei yra vertinami kokybės parametrai, kurie parodo plėvelės pagaminimo kokybę ir šie parametrai turi užtikrinti jos saugumą vartojimo vietoje. Pasirenkami tokie testai, kurie leidžia įvertinti, ar tinkamai buvo išlieta plėvelė – vertinamas masės ir storio vienodumas. Plėvelių pH vertinama todėl, kad jos turi būti saugios vartojimo vietoje – nepažeisti burnos gleivinės. Transportavimo, laikymo ir vartojimo metu plėvelės turi užtikrinti mechanines savybes – nesuplyšti transportavimo ir vartojimo metu bei lipti prie burnos gleivinės, todėl svarbu įvertinti plėvelių tvirtumą, elastingumą ir lipnumą. Drėgmės kiekis nustatomas dėl saugumo laikymo metu ir veikliosios medžiagos stabilumo. Žinant tirpimo laiką galima spręsti, ar tai bus greito, ar prailginto atpalaidavimo žandinė polimerinė plėvelė [47].

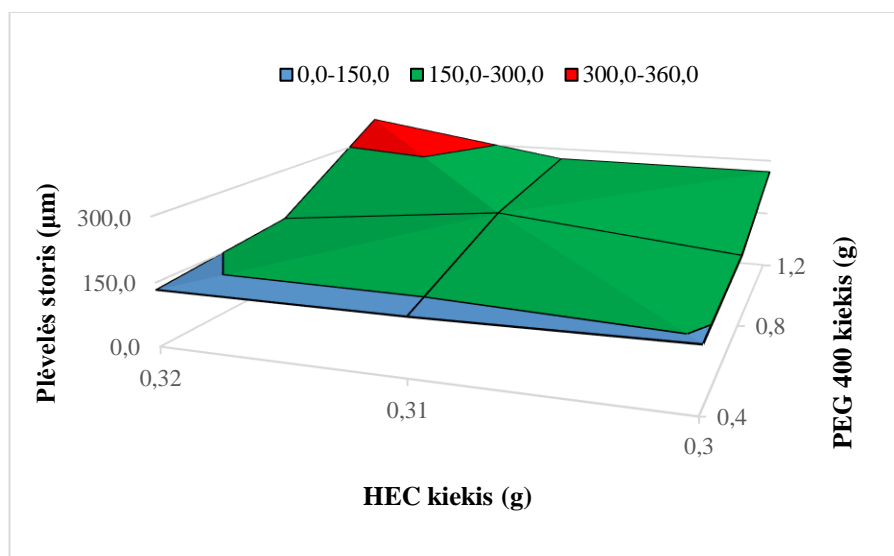
**Eksperimentinių plėvelių masės vienodumo vertinimas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafike pateikiama svorio priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio (žr. 14 pav.). Skirtingų sudėčių eksperimentinių plėvelių vidutinė masė buvo 0,040–0,109 g. Iš paviršiaus plokštumo grafiko matyti, kad nuo plastifikatoriaus kiekio priklauso polimerinių plėvelių masė. Buvo nustatyta statistiškai reikšminga ( $p < 0,01$ ) labai stipri teigiama tiesinė koreliacija ( $r = 0,953$ ) tarp plėvelės ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) masės ir PEG 400 kiekio. Tokią tendenciją buvo gavusi ir Eglė Balčiūnaitė savo magistro projekte [89]. Vertinant skirtingų sudėčių plėvelės mėginių ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) mases buvo nustatyta, kad SSN = 1,8–6,8 %. Tai parodo, kad kiekvienos skirtingos sudėties plėvelių mėginių masė yra panaši.





14 pav. Eksperimentinių plėvelių masės vienodumo rezultatai

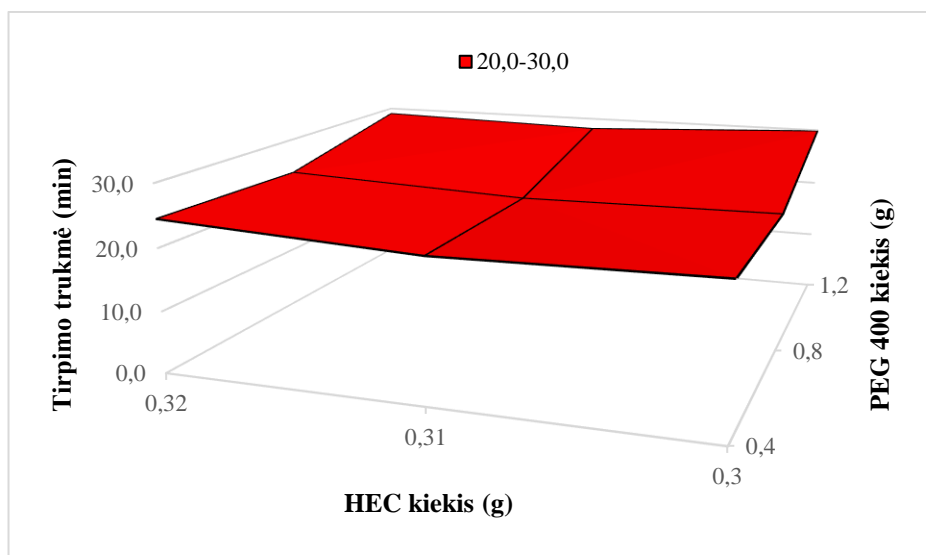
**Eksperimentinių plėvelių storio vienodumas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafike pateikiama storio priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio (žr. 15 pav.). Skirtingų sudėčių eksperimentinių plėvelių storis buvo 133–359  $\mu\text{m}$ . Mažiausias storis buvo gautas plėvelės H0,32-PL0,4 ir statistiškai reikšmingo ( $p \geq 0,05$ ) skirtumo nebuvo su plėvele H0,31-PL0,4. Didžiausias storis buvo gautas plėvelės H0,32-PL1,2. Statistinė duomenų analizė parodė, kad tarp mažiausią ir didžiausią storį turinčių plėvelių yra statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) skirtumas. Analizuojant rezultatus pastebėta, kad kaip ir masė, taip ir storis priklauso nuo plastifikatoriaus kiekio. Nustatyta statistiškai reikšminga ( $p < 0,01$ ) labai stipri teigiama tiesinė koreliacija ( $r = 0,949$ ) tarp plėvelės ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) storio ir PEG 400 kiekio. Tokia tendencija pastebėta ir moksliniame šaltinyje, kuriame didėjant PEG 400 kiekiui didėja ir plėvelės storis [88]. Vertinant skirtingų sudėčių plėvelės mėginių ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) storio vienodumą buvo apskaičiuotas SSN = 2,3–5,1 %. Pagal gautą SSN reikšmę matyti, kad kiekvienos skirtingos sudėties plėvelių mėginių storis yra panašus.



15 pav. Eksperimentinių plėvelių storio vienodumo rezultatai

**Eksperimentinių plėvelių tirpimo trukmės vertinimas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafike pateikiama tirpimo trukmės priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio (žr. 16 pav.). Skirtingų sudėčių eksperimentinių plėvelių ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) vidutinė tirpimo trukmė  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  temperatūroje buvo 22,3–

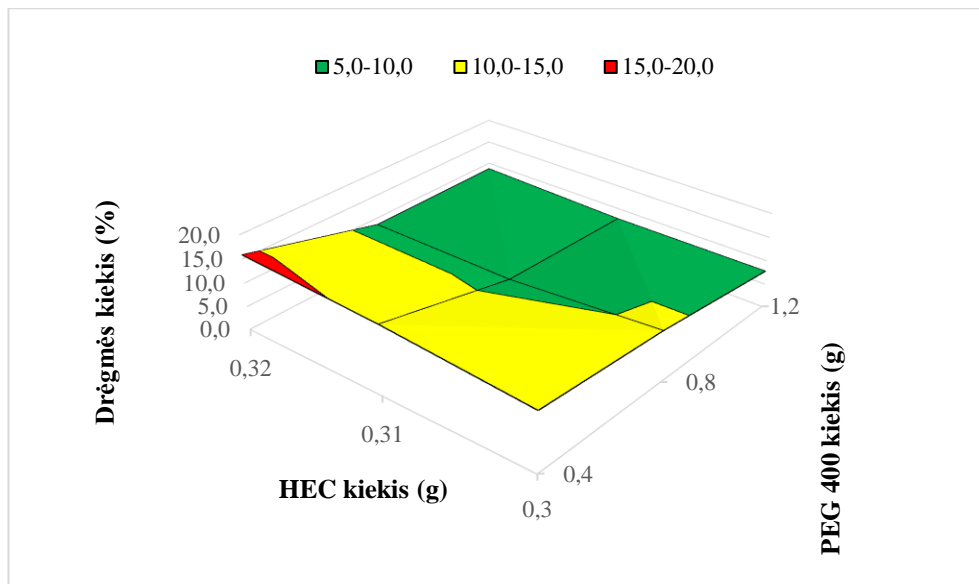
29,8 minutės. Iš gautų rezultatų buvo nustatyta, kad greičiausiai ištirpo plėvelė H0,31-PL0,8. Ilgiausiai tirpo plėvelė H0,32-PL1,2. Tarp jų nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas ( $p \geq 0,05$ ) skirtumas. Pastebėta, kad ilgiausiai tirpo tos plėvelės, kuriose buvo daugiausiai plastifikatoriaus PEG 400 (1,2 g). Statistinė analizė neparodė statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp tirpimo trukmės ir PEG 400 kiekio. Salehi S. ir kiti nustatė, kad polimero koncentracija pailgina ištirpimo laiką bei, atitinkamai padidinus polimerinėse plėvelėse HPMC, PVA ir PEO kiekį, pastebimas tirpimo laiko pailgėjimas [86].



16 pav. Eksperimentinių plėvelių tirpimo rezultatai

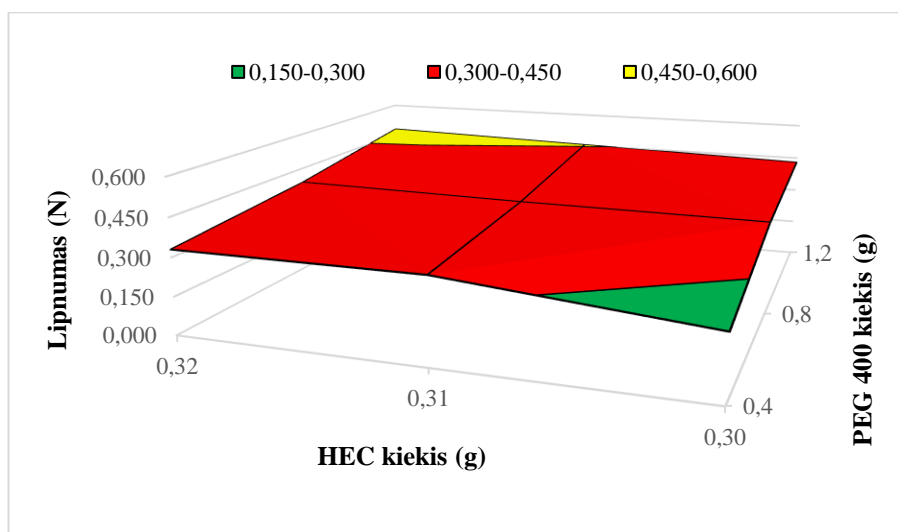
**Eksperimentinių plėvelių pH vertinimas.** Tyrimo metu buvo nustatyta, kad vidutinė polimerinių plėvelių ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) pH buvo 6,8–7,0. Mažiausia pH buvo plėvelių H0,32-PL0,8; H0,31-PL0,8 ir H0,31-PL1,2. Plėvelių pH turi būti artimas burnos gleivinės pH (6,0–7,5), todėl šios plėvelės yra laikomos tinkamomis naudoti burnos ertmėje (žando srityje) [47, 90]. Hidroksietilceliulozė, polietileno oksidas ir PEG 400 yra nejoniniai komponentai, todėl šie nedisocijuoja į jonus ir tarp laikoma neutralia.

**Eksperimentinių plėvelių drėgmės kiekio vertinimas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafike pateikiama drėgmės kiekio priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio (žr. 17 pav.). Nustatyta skirtingų sudėčių plėvelių vidutinė drėgmė buvo 7,71–15,86 %. Mažiausia drėgmė buvo nustatyta plėvelėje H0,31-PL1,2 ir statistiškai reikšmingo ( $p \geq 0,05$ ) skirtumo nebuvo su plėvele H0,31-PL0,8 ir plėvele H0,30-PL1,2. Didžiausia drėgmė buvo nustatyta plėvelėje H0,32-PL0,4 ir statistiškai reikšmingo ( $p \geq 0,05$ ) skirtumo nebuvo su plėvele H0,31-PL0,4. Statistinė duomenų analizė parodė, kad tarp mažiausią ir didžiausią drėgmę turinčių plėvelių yra statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) skirtumas. Analizuojant rezultatus pastebėta, kad drėgmės kiekis priklauso nuo plastifikatoriaus kiekio. Nustatyta statistiškai reikšminga ( $p < 0,01$ ) stipri teigiama tiesinė koreliacija ( $r = 0,843$ ) tarp plėvelės ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) drėgmės kiekio ir PEG 400 kiekio. Ibrahim Y. ir kiti nustatė, kad didėjant PEG 400 kiekiui mažėja plėvelės drėgmė [88]. Žandinėje plėvelėje drėgmės kiekis turi būti 5–25 %, todėl gautos plėvelės yra tinkamos naudoti [47].



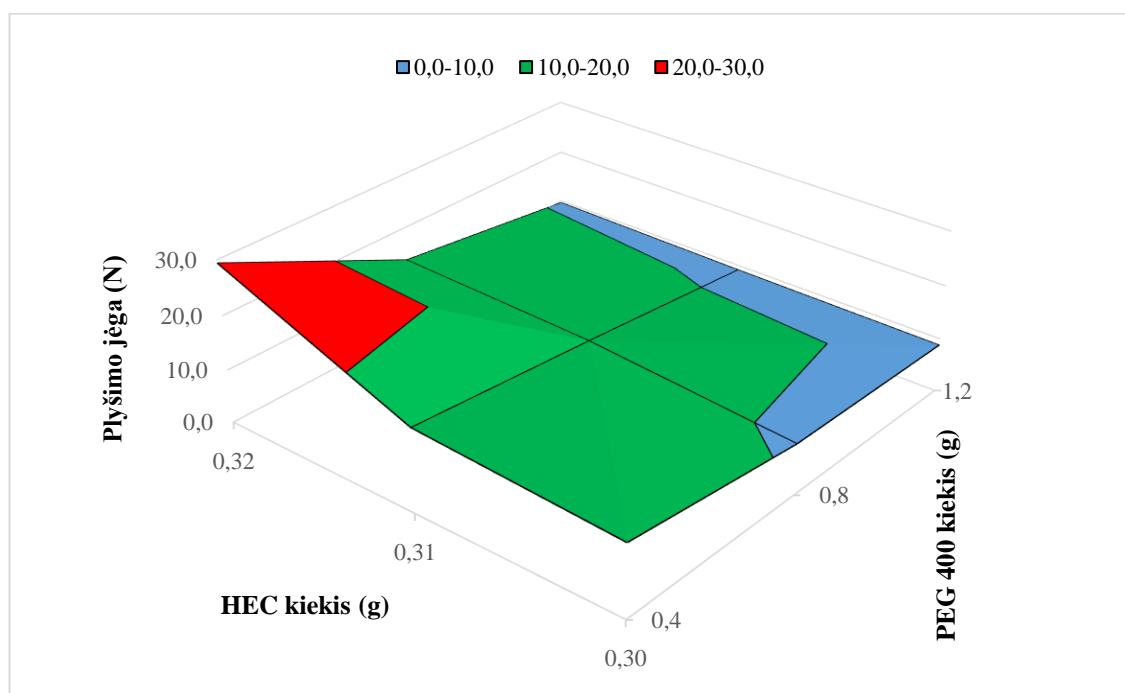
17 pav. Eksperimentinių plėvelių drėgmės kiekio rezultatai

**Eksperimentinių plėvelių lipnumo vertinimas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafike pateikiama lipnumo priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio (žr. 18 pav.). Nustatytas vidutinis skirtingų sudėčių polimerinių plėvelių lipnumas buvo 0,248–0,477 N. Mažiausias lipnumas nustatytas plėvelėje H0,30-PL0,4. Didžiausias lipnumas nustatytas plėvelėje H0,32-PL1,2. Statistinė duomenų analizė parodė, kad tarp mažiausią ir didžiausią drėgmę turinčių plėvelių yra statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) skirtumas. Analizuojant rezultatus pastebėta, kad lipnumas priklauso nuo plastifikatoriaus kiekio. Nustatyta statistiškai reikšminga ( $p < 0,01$ ) labai stipri teigiama tiesinė koreliacija ( $r = 0,949$ ) tarp plėvelės ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) lipnumo ir PEG 400 kiekio. Pastebėta, kad lipnumas priklauso ir nuo drėgmės kiekio, nes didžiausiu lipnumu pasižymėjo tos plėvelės, kuriose buvo mažiausias drėgmės kiekis, todėl buvo nustatyta statistiškai reikšminga ( $p < 0,05$ ) stipri teigiama tiesinė koreliacija ( $r = 0,767$ ) tarp plėvelės ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) lipnumo ir drėgmės kiekio. Natalija L. ir kiti nustatė, kad lipnumas priklauso nuo plastifikatoriaus PEG 400 ir polimerų (HPMC ir CH) proporcijų [91]. Didėjant PEG 400 kiekiui, didėja ir plėvelės lipnumas. Šankeris ir kiti nustatė, kad lipnumą padidina aukštesnės klampos laipsnio polimerai, tokie kaip HPMC, todėl PVA ir PEO mažina lipnumą [86].



18 pav. Eksperimentinių plėvelių lipnumo tyrimo rezultatai

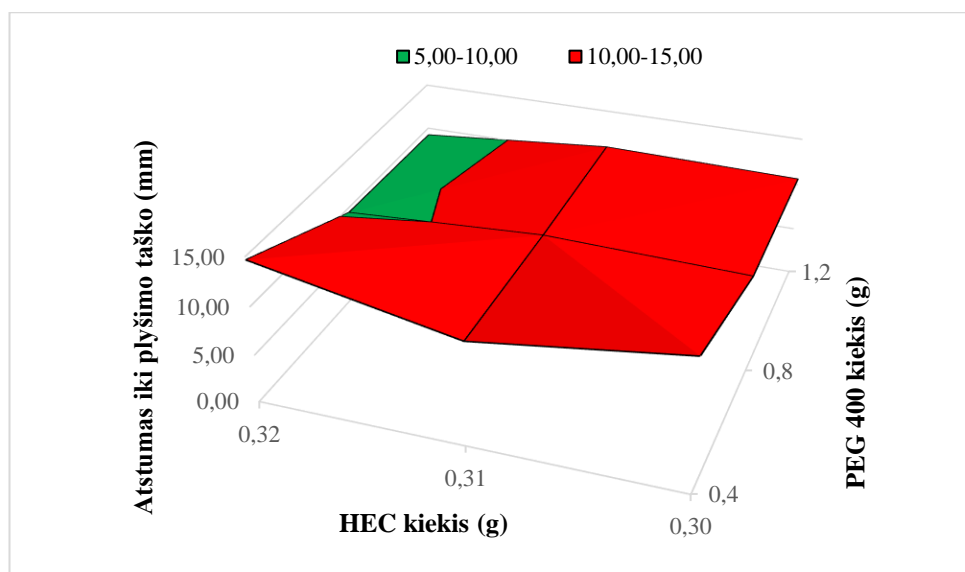
**Ekspertimentinių plėvelių tvirtumo vertinimas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafike pateikiama plyšimo jėgos priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio (žr. 19 pav.). Skirtingų sudėčių polimerinių plėvelių vidutinė plyšimo jėga buvo 8,8–29,4 N. Mažiausia plyšimo jėga nustatyta plėvelėje H0,31-PL1,2 ir statistiškai reikšmingo ( $p \geq 0,05$ ) skirtumo nebuvo su plėvelėmis H0,30-PL0,8; H0,31-PL0,8; H0,31-PL1,2 ir H0,32-PL1,2. Didžiausia plyšimo jėga buvo plėvelės H0,32-PL0,4. Statistinė duomenų analizė parodė, kad tarp mažiausių ir didžiausių drėgmę turinčių plėvelių yra statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) skirtumas. Plėvelių plyšimo jėga priklausė nuo PEG 400 kiekio ir tai patvirtino nustatyta statistiškai reikšminga ( $p < 0,01$ ) stipri teigiama tiesinė koreliacija ( $r = 0,843$ ) tarp plėvelės ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) tvirtumo ir PEG 400 kiekio. Galesas R. ir kiti nustatė, kad didesnis plastifikatoriaus PEG 400 kiekis plėvelės matricai suteikia mažesnę mechaninį tvirtumą [87]. Buvo pastebėta, kad paruoštos plėvelės su hidroksietilceliulioze ir propilenglikoliu (PG) pasižymėjo mažesniu tvirtumu nei plėvelės su hidroksietilceliulioze ir PEG 400. Ibrahimas Y. ir kiti nustatė, kad plastifikatorių pridėjimai reikšmingai sumažina plėvelių tvirtumą tokia tvarka: PEG 400 < PG < G. Plėvelių su PEG 400 tvirtumas buvo geresnis lyginant su kitais plastifikatoriais, tačiau didesni jo kiekiai mažina tvirtumą [88].



19 pav. Ekspertimentinių plėvelių plyšimo jėgos rezultatai

**Ekspertimentinių plėvelių elastingumo vertinimas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafike pateikiama atstumo iki plyšimo taško priklausomybė nuo HEC ir PEG 400 kiekio (žr. 20 pav.). Skirtingų sudėčių plėvelių elastingumas, vertinant atstumą iki plyšimo momento buvo 9,22–14,67 mm. Mažiausias elastingumas nustatytas plėvelėje H0,30-PL1,2 ir statistiškai reikšmingo ( $p \geq 0,05$ ) skirtumo nebuvo su plėvelėmis H0,30-PL0,8; H0,32-PL0,8; H0,31-PL0,8; H0,31-PL1,2 ir H0,32-PL1,2. Didžiausias elastingumas nustatytas plėvelėje H0,32-PL0,4 ir statistiškai reikšmingo ( $p \geq 0,05$ ) skirtumo nebuvo su plėvele H0,31-PL0,4. Statistinė duomenų analizė parodė, kad tarp mažiausių ir didžiausių elastingumą turinčių plėvelių yra statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) skirtumas. Analizuojant rezultatus buvo pastebėta, kad esant 0,4 g plastifikatoriaus, nepriklausomai nuo HEC kiekio, plėvelė pasižymėjo didesniu elastingumu, nors statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp jų nebuvo nustatyta.

Zayedas G. ir kiti nustatė, kad plastifikatorius PEG 400 pridėjimas turi įtakos plėvelių elastingumui [92]. Gautos plėvelės yra tinkamos naudoti burnos gleivinėje [47].



20 pav. Eksperimentinių plėvelių atstumo iki plyšimo momento rezultatai

Atlikus eksperimentinių plėvelių fizikinių ir mechaninių savybių vertinimą nustatyta, kad didžiausią įtaką plėvelių fizikinėms ir mechaninėms savybėms turi plastifikatoriaus PEG 400 kiekis. Didėjant PEG 400 kiekiui didėja plėvelių lipnumas, o tvirtumas ir elastingumas mažėja. Pagal gautus rezultatus pasirinkti trys kriterijai (maksimalus lipnumas, drėgmė iki 10 % ir maksimalus storis) optimaliai sudėčiai gauti. Su atitikimu (angl. desirability) 89,9 % tiems kriterijams buvo sugeneruota sudėtis: 0,32 g HEC ir PEG 400 1,2 g. Ši sudėtis pasižymėjo didžiausiu lipnumu ir didžiausiu storiu. Teorinės ir praktinės atrinktos plėvelės reikšmės pateiktos 6 lentelėje.

6 lentelė. Teorinės ir praktinės atrinktos plėvelės reikšmės atitikimui

	HEC, g	PEG 400, g	Storis, $\mu\text{m}$	Lipnumas, N
Praktinės reikšmės	0,32	1,2	359	0,477
Teorinės reikšmės	0,32	1,2	302	0,477

Storio praktinė vertė lyginant su teorine neatitiko – praktinė storio vertė buvo 18,9 % didesnė. Į šią atrinktą plėvelę buvo įterptas lidokaino hidrochloridas kaip modelinė veiklioji medžiaga.

### 3.3. Atrinktos hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelės su lidokaino hidrochloridu fizikinių ir mechaninių savybių vertinimas

Į Optimalios sudėties plėvelę buvo įterpta 0,204 g lidokaino hidrochlorido. Eksperimentinėse plėvelėse lidokaino hidrochlorido koncentracija buvo atitinkamai PEO200-PL1,2 10,0 %, PEO200-PL1,5 9,9 % ir PEO600-PL1,5 9,6 %. Atliktos 3 optimizuotos sudėties su lidokaino hidrochloridu sudėtys (žr. 7 lentelė). Įterpus lidokaino hidrochloridą buvo atlikti kokybės parametrai. Šioms sudėtims įvertinti buvo taikomi visi parametrai, kurie buvo nustatomi ir eksperimentinių plėvelių vertinimui. Pagal lipnumo rezultatus (žr. 26 pav.) buvo nuspręsta padidinti plastifikatoriaus PEG 400 kiekį iki 1,5 g. Pagal gautus mechaninių savybių rezultatus (žr. 27 ir 28 pav.) buvo siekiama pagerinti tvirtumą. Nuspręsta pakeisti 200 kDa PEO į 600 kDa PEO išlaikant tą patį 1,5 g PEG 400 kiekį. Buvo vertinami pasirinkti kokybės parametrai.

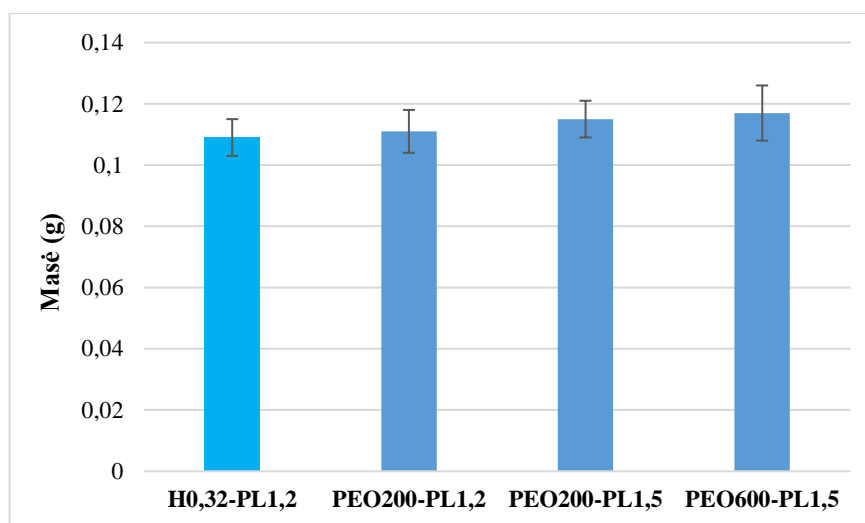
**7 lentelė.** Plėvelių su lidokaino hidrochloridu sudėtys

Plėvelės nr.	HEC kiekis, g	PEG 400 kiekis, g	PEO (M = 200 kDa) kiekis, g	PEO (M = 600 kDa) kiekis, g	Lidokaino hidrochlorido kiekis, g	1,77 cm <sup>2</sup> ploto plėvelių kodas*
1	0,32	1,2	0,08	-	0,204	PEO200-PL1,2
2	0,32	1,2	0,08	-	0,204	PEO200-PL1,5
3	0,32	1,5	-	0,08	0,204	PEO600-PL1,5

\*Pastaba. PEO – polietileno oksidas, o skaičius šalia nurodo molinę masę (kDa), PL - plastifikatorius PEG 400, o skaičius šalia nurodo jo kiekį (g).

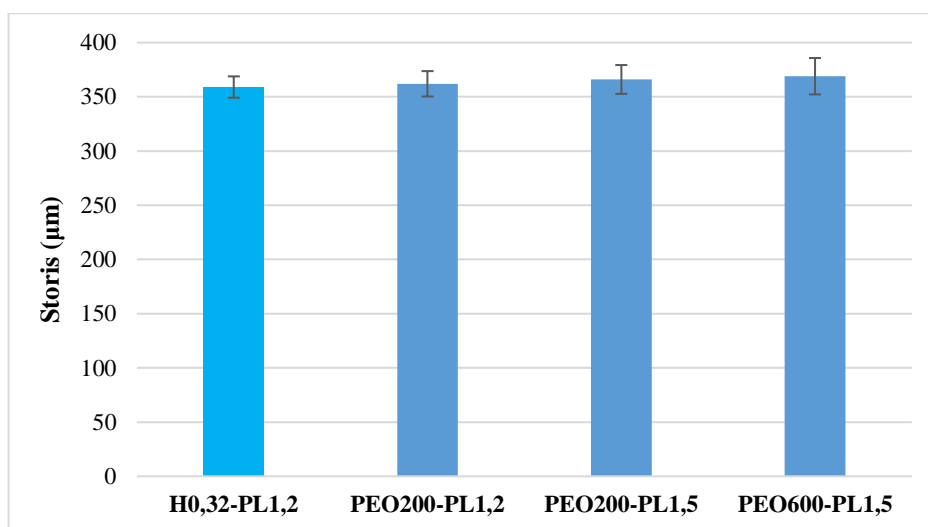
**Lidokaino hidrochlorido kiekio plėvelėse vienodumo vertinimas.** Vertinant veikliosios medžiagos kiekius plėvelėse jie buvo gauti atitinkamai: PEO200-PL1,2 10,04 mg, PEO200-PL1,5 12,07 mg ir PEO600-PL1,5 11,65 mg. Pagal lidokaino hidrochlorido pasiskirstymą visame plėvelės mėginyje (1,77 cm<sup>2</sup>) buvo apskaičiuotas santykinis standartinis nuokrypis (SSN): PEO200 – PL1,2 6,8 %, PEO200 – PL1,5 4,1 % ir PEO600-PL1,5 9,5 %. SSN parodo, kad kiekviename skirtingų sudėčių mėginyje buvo gautas panašus kiekis lidokaino hidrochlorido, kuris svarbus palaikant dozės vienodumą mėginiuose. Apskaičiuota, kiek mg yra 1 cm<sup>2</sup>: PEO200 – PL1,2 5,7 (0,39) mg/cm<sup>2</sup>; PEO200 – PL1,5 6,8 (0,28) mg/cm<sup>2</sup> ir PEO600 – PL1,5 6,4 (0,61) mg/cm<sup>2</sup>. Tarp šių plėvelių nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas.

**Eksperimentinių plėvelių masės vienodumo vertinimas.** Rezultatai pateikti 21 paveiksle. Įterpus lidokaino hidrochloridą į optimalios sudėties eksperimentinę plėvelę pastebėta, kad masė padidėjo nuo 0,109 g (H0,32-PL1,2) iki 0,111 g (PEO200-PL1,2). Iš jau atliktų tyrimų buvo pastebėta tendencija, kad didėjant plastifikatoriaus kiekiui plėvelės masė didėja. Eksperimentinėje plėvelėje padidinus plastifikatoriaus PEG 400 kiekį nuo 1,2 g iki 1,5 g, masė padidėjo nuo 0,111 g (PEO200-PL1,2) iki 0,115 g (PEO200-PL1,5). Eksperimentinėje plėvelėje pakeitus 200 kDa PEO į 600 kDa PEO, masė padidėjo nuo 0,115 g (PEO200-PL1,5) iki 0,117 g (PEO600-PL1,5). Apskaičiuotas SSN vertinant eksperimentinių plėvelių (1,77 cm<sup>2</sup>) masės vienodumą buvo atitinkamai: PEO200-PL1,2 6,3 %, PEO200-PL1,5 5,2 % ir PEO600-PL1,5 7,4 %. Tai rodo, kad plėvelės išlietos tolygiai ir liejimo metodas tinkamas.



**21 pav.** Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu masės rezultatai

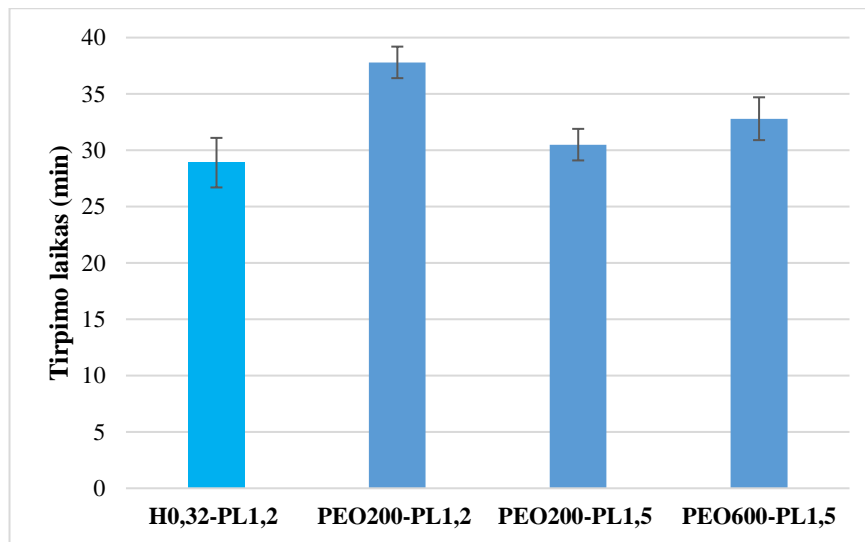
**Eksperimentinių plėvelių storio vienodumo vertinimas.** Rezultatai pateikti 22 paveiksle. Įterpus lidokaino hidrochloridą į optimalios sudėties plėvelę pastebėta, kad storis padidėjo nuo 359 μm (H0,32-PL1,2) iki 362 μm (PEO200-PL1,2). Eksperimentinėje plėvelėje padidinus plastifikatoriaus PEG 400 kiekį nuo 1,2 g iki 1,5 g, storis padidėjo nuo 362 μm (PEO200-PL1,2) iki 368 μm (PEO200-PL1,5). Eksperimentinėje plėvelėje pakeitus 200 kDa PEO į 600 kDa PEO, storis padidėjo nuo 368 μm (PEO200-PL1,5) iki 371 μm (PEO600-PL1,5). Gauti rezultatai įvertinti statistiškai ir nustatyta, kad tarp plėvelės be lidokaino hidrochlorido ir plėvelės PEO200-PL1,2 nebuvo statistiškai reikšmingo ( $p \geq 0,05$ ) skirtumo. Apskaičiuotas SSN vertinant eksperimentinių plėvelių ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) storio vienodumą buvo atitinkamai: PEO200-PL1,2 6,3 %, PEO200-PL1,5 5,2 % ir PEO600-PL1,5 7,4 %.



**22 pav.** Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu storio rezultatai

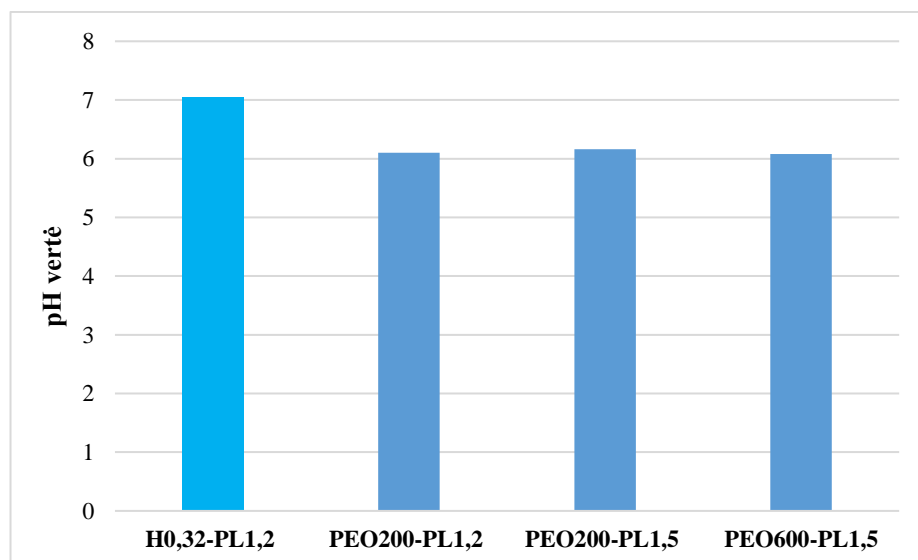
**Eksperimentinių plėvelių tirpimo trukmės vertinimas.** Rezultatai pateikti 23 paveiksle. Į optimalios sudėties eksperimentinę plėvelę įterpus lidokaino hidrochloridą, eksperimentinės plėvelės PEO200-PL1,2 tirpimo trukmė buvo statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) didesnė – 37,8 min, lyginant su kontroline plėvele H0,32-PL1,2 28,9 min. Eksperimentinėje plėvelėje PEO200-PL1,2 padidinus PEG 400 kiekį nuo 1,2 g iki 1,5 g, plėvelės PEO200-PL1,5 tirpimo trukmė statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) sumažėjo – 30,5 min. Eksperimentinėje plėvelėje pakeitus 200 kDa PEO į 600 kDa PEO, tirpimo trukmė plėvelėje PEO600-PL1,5 gauta atitinkamai 32,8 min. Šio tyrimo metu buvo nustatyta, kad į polimerinių plėvelių sudėtį įdėjus lidokaino hidrochlorido, pailgėjo vidutinė plėvelių tirpimo trukmė: plėvelės H0,32-PL1,2 lyginant su PEO200-PL1,2, tirpimo trukmė buvo 30,79 % ilgesnė, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas nebuvo nustatytas. Gamalis M. kiti nustatė, kad lidokaino hidrochlorido įtraukimas į polimerinę plėvelę sumažina vandens prasiskverbimą į matricą, todėl tirpimo laikas gali pailgėti, tačiau nebuvo gautas statistiškai reikšmingas skirtumas [93].





23 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu tirpimo trukmės rezultatai

**Eksperimentinių plėvelių pH vertinimas.** Rezultatai pateikti 24 paveiksle. Į optimalios sudėties eksperimentinę plėvelę įterpus lidokaino hidrochloridą, eksperimentinės plėvelės PEO200-PL1,2 pH buvo 6,10, lyginant su kontroline plėvele H0,32-PL1,2, kurios pH 7,04. Eksperimentinėje plėvelėje PEO200-PL1,2 padidinus PEG 400 kiekį nuo 1,2 g iki 1,5 g, plėvelės PEO200-PL1,5 pH gautas 6,16. Eksperimentinėje plėvelėje pakeitus 200 kDa PEO į 600 kDa PEO, pH plėvelėje PEO600-PL1,5 gauta atitinkamai 6,80. Įterpus į polimerinę plėvelę vaistinę medžiagą buvo pastebėta, kad pH sumažėjo, tačiau nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas ( $p \geq 0,05$ ) skirtumas. Frankas S. ir Lalondė D. nustatė, kad 1 % lidokaino hidrochlorido pH buvo 6,09, todėl tai galėjo įtakoti polimerinės plėvelės pH [94]. Pagal gautas pH vertes galima teigti, kad plėvelės yra tinkamos naudoti burnos gleivinėje (žando srityje) [47].

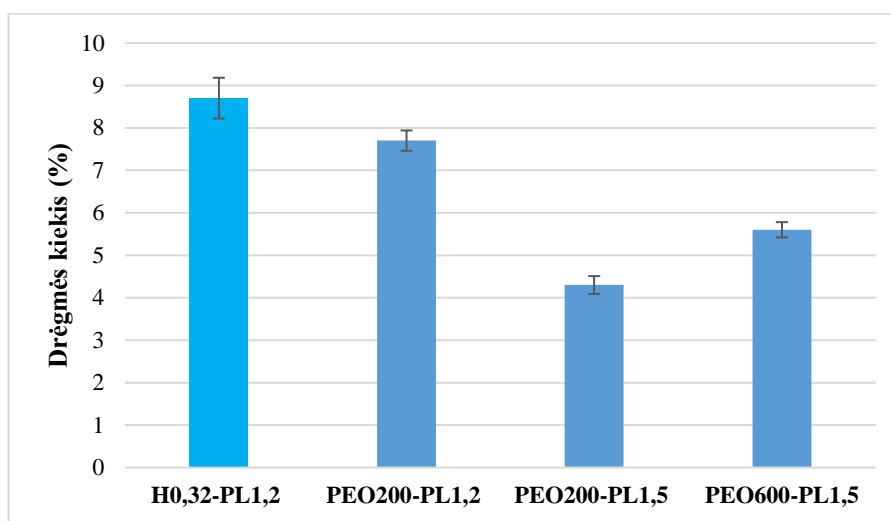


24 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu pH rezultatai

**Eksperimentinių plėvelių drėgmės kiekio vertinimas.** Rezultatai pateikti 25 paveiksle. Į optimalios sudėties eksperimentinę plėvelę įterpus lidokaino hidrochloridą, eksperimentinės plėvelės PEO200-PL1,2 drėgmės kiekis buvo statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) mažesnis – 7,7 %, lyginant su kontroline plėvele H0,32-PL1,2, kurioje drėgmės kiekis buvo 8,7%. Eksperimentinėje plėvelėje PEO200-PL1,2

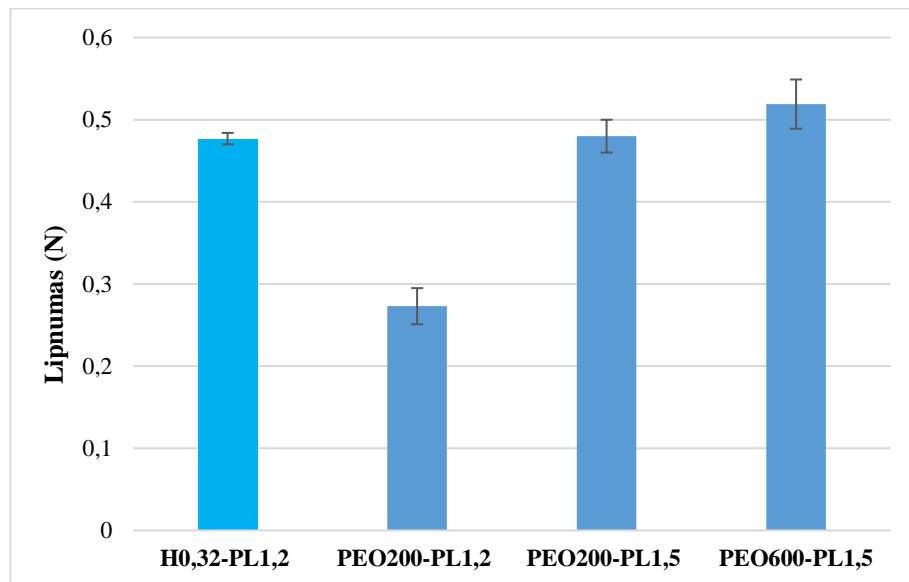


padidinus PEG 400 kiekį nuo 1,2 g iki 1,5 g, plėvelės PEO200-PL1,5 drėgmės kiekis statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) mažesnis – 4,3%, lyginant su plėvele PEO200-PL1,2 (7,7 %). Eksperimentinėje plėvelėje pakeitus 200 kDa PEO į 600 kDa PEO, drėgmės kiekis plėvelėje PEO600-PL1,5 buvo statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) 5,6 %, lyginant su plėvele PEO200-PL1,5 (4,3 %). Atlikus drėgmės kiekio testą buvo nustatyta, kad įterpus į polimerinės plėvelės matricą lidokaino hidrochloridą, drėgmės kiekis sumažėjo. Mahrous G. ir kiti nustatė, kad lidokaino hidrochlorido prijungimas prie polimerinių plėvelių matricos sumažina vandens įsiskverbimą, todėl tai galėjo įtakoti drėgmės kiekio sumažėjimą [93]. Plastifikatoriaus kiekio padidinimas nuo 1,2 g iki 1,5 g turėjo įtakos plėvelių drėgmės kiekiui, nes jis statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) sumažėjo. Ibrahimas Y. ir kiti nustatė, kad didėjant PEG 400 kiekiui mažėja plėvelės drėgmė [88]. Eksperimentinėje plėvelėje pakeitus 200 kDa PEO į 600 kDa PEO plėvelės drėgmės kiekis reikšmingai padidėjo. Gautas drėgmės kiekis yra tinkamas naudoti plėveles žandinėje srityje tinkamam vaistų tiekimui [47].



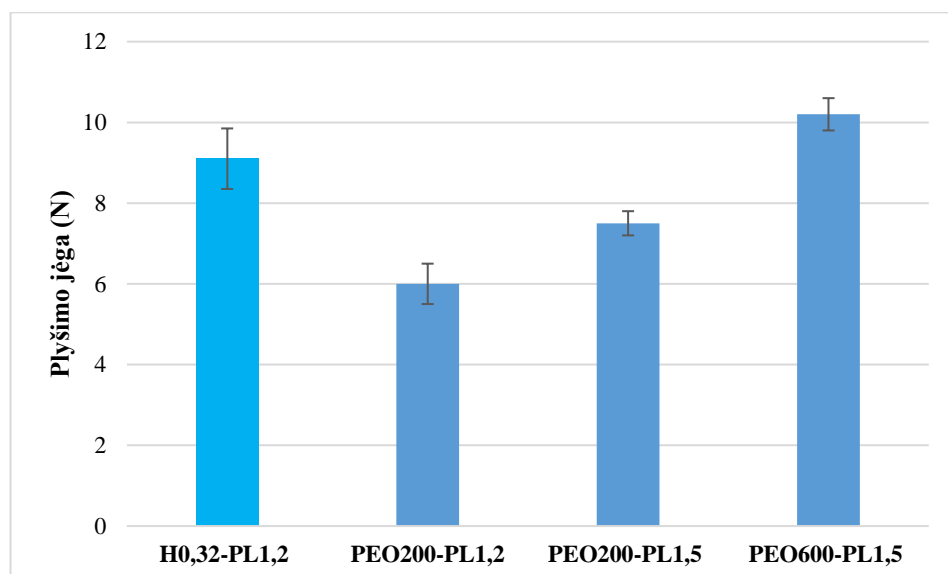
25 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu drėgmės kiekio rezultatai

**Eksperimentinių plėvelių lipnumo nustatymo vertinimas.** Rezultatai pateikti 26 paveiksle. Į optimalios sudėties eksperimentinę plėvelę įterpus lidokaino hidrochloridą, eksperimentinės plėvelės PEO200-PL1,2 lipnumas buvo statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) mažesnis – 0,273 N, lyginant su kontroline plėvele H0,32-PL1,2, kurioje lipnumas buvo 0,477 N. Eksperimentinėje plėvelėje PEO200-PL1,2 padidinus PEG 400 kiekį nuo 1,2 g iki 1,5 g, plėvelės PEO200-PL1,5 lipnumas statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) padidėjo – 0,480 N, lyginant su plėvele PEO200-PL1,2 (0,273 N). Eksperimentinėje plėvelėje pakeitus 200 kDa PEO į 600 kDa PEO, lipnumas plėvelėje PEO600-PL1,5 statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) padidėjo – 0,519 N, lyginant su plėvele PEO200-PL1,5 (0,480 N). Iš gautų rezultatų matyti, kad lidokaino hidrochlorido įterpimas sumažina plėvelių lipnumą. Mahrousas G. ir kiti tyrė polivinilpirolidono-chitozano plėveles ir nustatė, kad lidokaino hidrochlorido įterpimas sumažina kompozicijų lipnumą (sukibimą) [93].

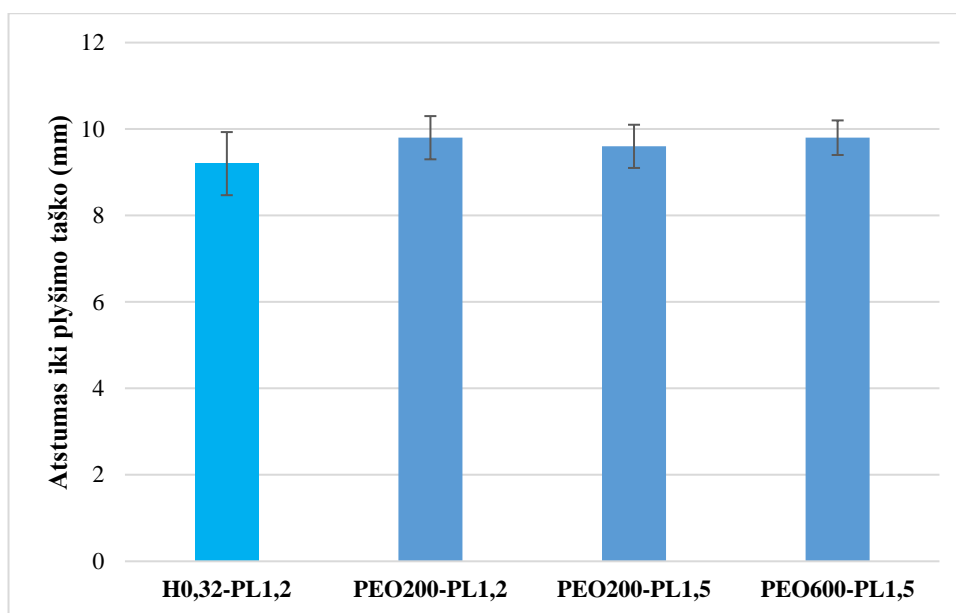


26 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu lipnumo rezultatai

**Eksperimentinių plėvelių tvirtumo vertinimas.** Rezultatai pateikti 27 paveiksle. Į optimalios sudėties eksperimentinę plėvelę įterpus lidokaino hidrochloridą, eksperimentinės plėvelės PEO200-PL1,2 tvirtumas buvo statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) mažesnis – 6,0 N, lyginant su kontroline plėvele H0,32-PL1,2, kurioje tvirtumas buvo 9,1 N. Eksperimentinėje plėvelėje PEO200-PL1,2 padidinus PEG 400 kiekį nuo 1,2 g iki 1,5 g, plėvelės PEO200-PL1,5 tvirtumas statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) padidėjo – 7,5 N, lyginant su plėvele PEO200-PL1,2 (6,0 N). Eksperimentinėje plėvelėje pakeitus 200 kDa PEO į 600 kDa PEO, tvirtumas plėvelėje PEO600-PL1,5 statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) padidėjo – 10,2 N, lyginant su plėvele PEO200-PL1,5 (7,5 N). Atlikus plėvelių plyšimo testą buvo nustatyta, kad lidokaino hidrochlorido įterpimas sumažino plėvelių mechaninį tvirtumą. Dahlis D. ir kiti tyrė lidokaino hidrochlorido (6 %) ir placebo įtaką plėvelių su hidroksipropilceliulioze mechaninėms savybės ir nustatė, kad lidokaino hidrochlorido pridėjimas sumažino plėvelių Jungo modulį, takumą ir įtampą lūžio metu [95]. Pagal gautus rezultatus matyti, kad PEO 600 kDa pagerino plėvelių tvirtumą. Ehtezazi T. ir kiti nustatė, kad plėvelės su mažos molekulinės masės PEO (100 kDa ar 200 kDa) pasižymi mažesniu mechaniniu tvirtumu [96].



27 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu plyšimo jėgos rezultatai



28 pav. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu atstumo iki plyšimo taško rezultatai

**Eksperimentinių plėvelių elastingumo vertinimas.** Rezultatai pateikti 28 paveiksle. Į optimalios sudėties eksperimentinę plėvelę įterpus lidokaino hidrochloridą, eksperimentinės plėvelės PEO200-PL1,2 elastingumas buvo 9,8 mm, lyginant su kontroline plėvele H0,32-PL1,2, kurioje elastingumas buvo 9,2 mm. Eksperimentinėje plėvelėje PEO200-PL1,2 padidinus PEG 400 kiekį nuo 1,2 g iki 1,5 g, plėvelės PEO200-PL1,5 elastingumas buvo 9,6 mm, lyginant su plėvele PEO200-PL1,2 (9,8 mm). Eksperimentinėje plėvelėje pakeitus 200 kDa PEO į 600 kDa PEO, elastingumas plėvelėje PEO600-PL1,5 buvo 9,8 mm, lyginant su plėvele PEO200-PL1,5 (9,6 mm).

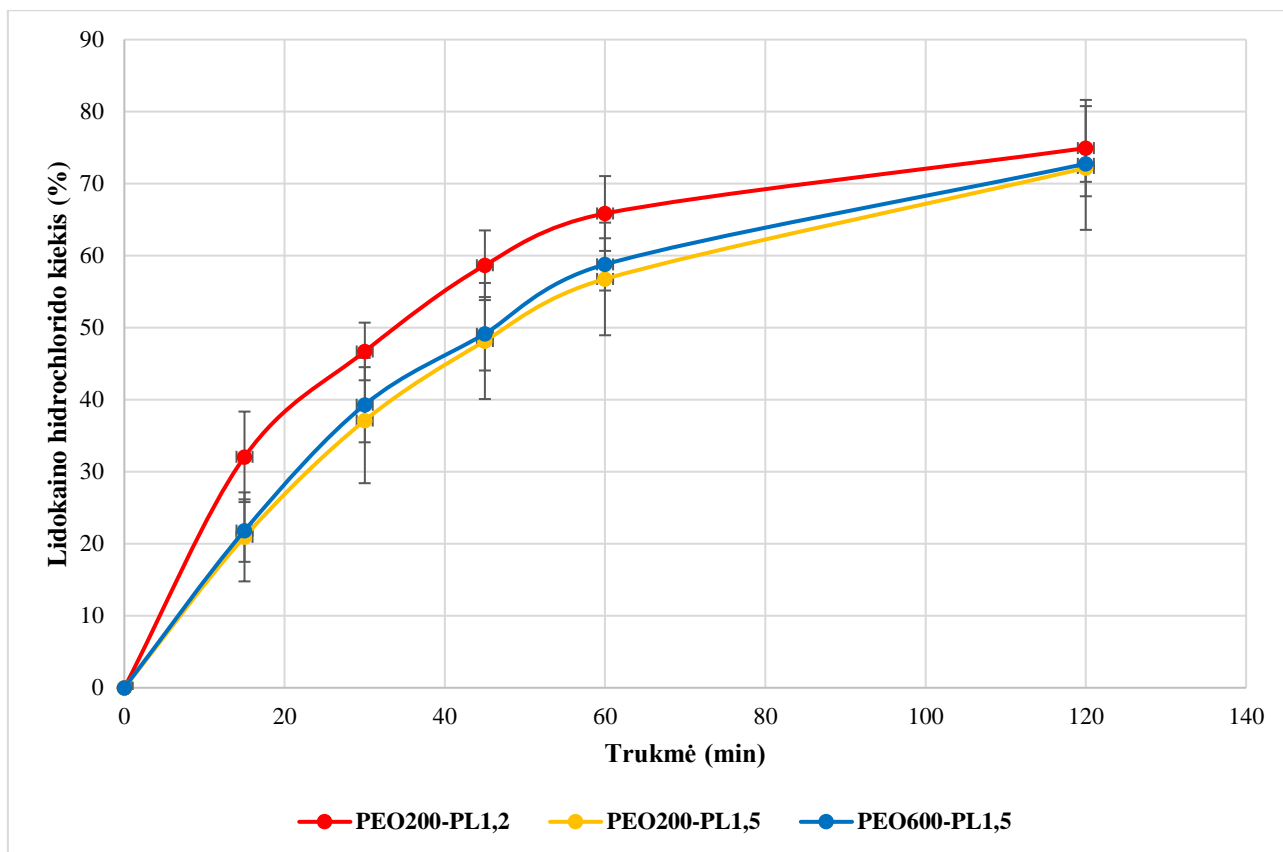
### 3.4. *in vitro* lidokaino hidrochlorido atpalaidavimo iš eksperimentinių plėvelių vertinimas

Analizuojant atpalaidavimo duomenis buvo nustatomas plėvelių *in vitro* kinetinis modelis. Tam buvo vertinami du matematiniai modeliai: nulinės eilės ir *Higuchi*. Nulinės eilės matematinio modelio determinacijos koeficientai buvo atitinkamai: PEO200-PL1,2  $R^2 = 0,7411$ , PEO200-PL1,5  $R^2 = 0,8386$  ir PEO600-PL1,5  $R^2 = 0,8548$ , o *Higuchi* matematinio modelio parametrai pateikti 8 lentelėje. Pagal modelių determinacijos reikšmes nustatyta, kad plėvelių kinetinį *in vitro* modelį atitinka *Higuchi* matematinis modelis (žr. 8 lentelė). *Higuchi* matematinis modelis apibūdina vaistų išsiskyrimą iš matricinių sistemų greitį, pagrįsta Fickian difuzijos lygtimi [97].

8 lentelė. *Higuchi* matematinio modelio parametrai

Plėvelės kodavimas	<i>Higuchi</i> matematinė lygtis	Pastovus srautas mg/cm <sup>2</sup> /min	R <sup>2</sup>
PEO200-PL1,2	$y = 0,2425x + 0,1493$	0,243	0,9578
PEO200-PL1,5	$y = 0,2802x - 0,0355$	0,280	0,9833
PEO600-PL1,5	$y = 0,2757x - 0,0119$	0,276	0,9799

Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimo profilis iš eksperimentinių plėvelių pateiktas 29 pav.



**29 pav.** Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelių

*In vitro* tyrimų rezultatai parodė, kad jau po 15 minučių buvo atpalaiduotas didžiausias lidokaino hidrochlorido kiekis iš visų tirtų eksperimentinių plėvelių: iš plėvelės PEO200-PL1,2 buvo atpalaiduota 32,1 (6,3) % (srautas – 1,06 mg/cm<sup>2</sup>); PEO200-PL1,5 – 21,0 (6,2) % (srautas 0,85 mg/cm<sup>2</sup>) ir PEO600-PL1,5 – 21,8 (4,3) % (srautas – 0,86 mg/cm<sup>2</sup>). Statistinė analizė parodė, kad nėra statistiškai reikšmingo ( $p \geq 0,05$ ) skirtumo tarp lidokaino hidrochlorido atpalaidavimo iš eksperimentinių plėvelių per pirmąsias 15 min. Toliau lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš eksperimentinių plėvelių lėtėjo. Po 120 minučių buvo nustatyta, kad iš plėvelės PEO200-PL1,2 buvo atsipalaiduota 74,9 (6,7) % (srautas 2,53 mg/cm<sup>2</sup>) lidokaino hidrochlorido; iš PEO200-PL1,5 72,2 (8,6) % (srautas – 2,92 mg/cm<sup>2</sup>) ir iš PEO600-PL1,5 72,8 (2,5) % (srautas – 2,86 mg/cm<sup>2</sup>). Statistinė analizė parodė, kad nebuvo statistiškai reikšmingo ( $p \geq 0,05$ ) skirtumo tarp atpalaiduoti lidokaino hidrochlorido kiekio iš skirtingų eksperimentinių plėvelių. Dahlis D. ir kiti vykdė lidokaino hidrochlorido atpalaidavimą iš hidroksietilceliuliozės polimerinių plėvelių ir nustatė, kad 100 % lidokaino hidrochlorido atpalaiduojama po 282 minučių – 4,7 val [95]. Plėvelės yra pagamintos iš hidrofiliųjų medžiagų, todėl atpalaiduotas lidokaino hidrochlorido kiekis siejamas su galimu plėvelių tirpimu prasiskverbiant akceptoriniai terpei į polimerų matricą ir taip keičiant jų klampumą [95].

### 3.5. Rezultatų apibendrinimas

Pradinio modeliavimo metu buvo pasirinkti hidroksietilceliuliozės, polietileno oksido ir PEG 400 kiekiai bei medžiagų santykiai: bendras polimero kiekis 0,4 g, santykis tarp polimerų (HEC:PEO) atitinkamai 3:1–4:1, santykis tarp bendro polimerų kiekio ir PEG 400 atitinkamai 1:1, 1:2 ir 1:3. Plėvelių sudėties modeliavimas buvo atliktas eksperimentinis planavimas taikant paviršiaus atsako centrinės kompozicijos modelį. Sugeneruotos 9 plėvelių sudėtys (HEC: 0,30–0,32 g, PEO: 0,08–0,1

g, PEG 400: 0,40–1,20 g) ir įvertinamos šių plėvelių fizikinės ir mechaninės savybės: storis, tirpimas, drėgmės kiekis, pH, lipnumas, tvirtumas ir elastingumas. Didžiausią įtaką eksperimentinių plėvelių kokybės parametrų turėjo PEG 400 kiekis, kuriam didėjant didėjo plėvelių masė, storis, lipnumas, ilgėjo tirpimo laikas, o drėgmė, tvirtumas ir elastingumas mažėjo. Atlikus statistinę analizę buvo gautos statistiškai reikšmingos ( $p < 0,05$ ) matematinės lygtys (storio, tirpimo trukmės, drėgmės kiekio, lipnumo ir tvirtumo) ir kaip plėvelių sudėties optimizavimo kriterijai pasirinkti: maksimalus lipnumas, drėgmė iki 10 % ir maksimalus storis. Optimalios plėvelės sudėtis: 0,32 g hidroksietilceliulioze, 0,08 g polietileno oksido ir 1,2 g PEG 400. Įterpus lidokaino hidrochloridą (0,204 g) buvo įvertinti visi tirti kokybės parametrai. Lidokaino hidrochlorido įterpimas statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) sumažino plėvelių drėgmės kiekį, lipnumą ir tvirtumą, o tirpimo trukmę prailgino. Siekiant pagerinti plėvelės lipnumą, sudėtis buvo modifikuojama padidinus PEG 400 kiekį iki 1,5 g. Plastifikatoriaus kiekio padidinimas statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) sumažino drėgmės kiekį, pagerino lipnumą ir tvirtumą. Atlikta dar viena modifikacija – 200 kDa PEO buvo pakeistas į 600 kDa PEO, kuris statistiškai reikšmingi ( $p < 0,05$ ) padidino drėgmės kiekį, lipnumą bei tvirtumą. Atlikus *in vitro* atpalaidavimo tyrimą iš visų eksperimentinių plėvelių didžiausias lidokaino hidrochlorido kiekis buvo atpalaiduotas per 15 min: 21,0–32,1 %. Po 120 minučių buvo atpalaiduota 72,2–74,9 %. Šie rezultatai parodo, kad plėvelės buvo tinkamos atpalaiduoti lidokaino hidrochloridą.

## Rekomendacijos

1. Siekiant pagaminti lipnias, elastingas plėveles rekomenduojamos pagalbinių medžiagų ribos: hidroksietilceliuliozės 0,31–0,32 g, polietileno oksido ( $M = 200$  kDa) 0,08–0,09 g ir PEG 400 0,8–1,2 g.
2. Siekiant pagaminti tvirtas plėveles rekomenduojama naudoti 600 kDa PEO ir atlikti eksperimentinių plėvelių sudėties modeliavimą ir optimizavimą.
3. Atlikti optimalios sudėties plėvelės su lidokaino hidrochlorido *ex vivo* skvarbos į burnos gleivinę tyrimą.

## Išvados

1. Pasirinktos pagalbinės medžiagos (hidroksietilceliuliozės, polietileno oksido ir PEG 400) ir jų kiekiai leido suformuoti eksperimentines hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido žandines plėveles taikant eksperimentinį planavimą. Įvertintus eksperimentinių plėvelių pasirinktus kokybės parametrus (pH, storis, drėgmės kiekis, lipnumas, tvirtumas ir elastingumas), gauti statistiškai reikšmingi modeliai ir jų matematinės lygtys leido tinkamai pasirinkti optimizavimo kriterijus.
2. Pasirinkti optimizavimo kriterijai (maksimalus lipnumas, drėgmė iki 10 % ir maksimalus storis) leido tinkamai atrinkti optimalią sudėtį su 89,9 % tikslumu. Optimalios sudėties plėvelė (0,32 g hidroksietilceliuliozės, 0,08 g polietileno oksido ir 1,2 g PEG 400), pagal įvertintas fizikines ir mechanines savybes, atitiko jai keliamus reikalavimus.
3. Eksperimentinių plėvelių su lidokaino hidrochloridu fizikinės ir mechaninės savybės statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) pakito – sumažėjo drėgmės kiekis (7,7 %), lipnumas (0,273 N) ir tvirtumas (6,0 N), o tirpimo trukmė pailgėjo (37,8 min). Plėvelės su lidokaino hidrochloridu atitiko joms keliamus reikalavimus, nors ir buvo fizikinių ir mechaninių savybių pokyčių. Siekiant pagaminti lipnias, tvirtas plėveles su lidokaino hidrochloridu yra tikslinga padidinti plastifikatoriaus kiekį ir pakeisti 200 kDa PEO į 600 kDa PEO.
4. *In vitro* lidokaino hidrochlorido atpalaidavimo iš eksperimentinių plėvelių tyrimo metu nustatyta, kad didžiausias atpalaiduotas kiekis buvo po 15 min, kurio metu atpalaiduota 21,0–32,1 % lidokaino hidrochlorido, toliau šis procesas lėtėjo. Pasiiekta, kad po 120 min. buvo atpalaiduota 72,2–74,9 % lidokaino hidrochlorido. Hidroksietilceliuliozės-polietileno oksido plėvelės su lidokaino hidrochloridu geba atpalaiduoti šį vietinį anestetiką.

## Literatūros sąrašas

1. ALQUADEIB, B. et al. The oral administration of lidocaine HCL biodegradable microspheres: Formulation and optimization. *International Journal of Nanomedicine* [interaktyvus]. Saudi Arabia: PubMed Central, 2020, **15** [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 11782013. Prieiga per: <https://doi.org/10.2147/IJN.S236273>
2. PLEGUEZUELOS-VILLA, M. et al. A novel lidocaine hydrochloride mucoadhesive films for periodontal diseases. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* [interaktyvus]. Springer, 2019, **30**(1) [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 15734838. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s10856-018-6213-7>
3. KOTTKE, D. et al. Development and evaluation of mucoadhesive buccal dosage forms of lidocaine hydrochloride by ex-vivo permeation studies. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. Germany: Elsevier, 2020, **581** [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 18733476. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119293>
4. KHATRI, P. et al. *Role of plasticizer in membrane coated extended release oral drug delivery system* [interaktyvus]. 2018 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 17732247. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.12.020>
5. KARKI, S. et al. *Thin films as an emerging platform for drug delivery* [interaktyvus]. 2016 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 2221285X. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.05.004>
6. KANG-MIELER, J. Et al. *Advances in ocular drug delivery: Emphasis on the posterior segment* [interaktyvus]. 2014 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 17447593. Prieiga per: <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.935338>
7. MANIRUZZAMAN, M. et al. A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products. *ISRN Pharmaceutics* [interaktyvus]. United Kingdom: International Scholarly Research Network, 2012, **2012**, 1–9. ISBN 2090-6153. Prieiga per: <https://doi.org/10.5402/2012/436763>
8. FREDERIKSEN, K. et al. Formulation considerations in the design of topical, polymeric film-forming systems for sustained drug delivery to the skin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [interaktyvus]. Denmark: Elsevier, 2015, **91**. ISBN 18733441. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.01.002>
9. ACHOURI, D. et al. *Recent advances in ocular drug delivery* [interaktyvus]. 2013 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 03639045. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.736515>
10. NAIR, A. et al. In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. Saudi Arabia: Elsevier, 2013, **166**(1) [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 01683659. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.11.019>
11. NG, Y. et al. Stabilisation of amorphous drugs under high humidity using pharmaceutical thin films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [interaktyvus]. United Kingdom: Elsevier, 2013, **84**(3) [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 09396411. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.01.008>
12. IRFAN, M. et al. *Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system* [interaktyvus]. 2016 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 13190164. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.024>
13. PATEL, Ashaben. Ocular drug delivery systems: An overview. *World Journal of Pharmacology* [interaktyvus]. United States: PubMed Central, 2013, **2**(2) [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 2220-3192. Prieiga per: <https://doi.org/10.5497/wjpv.v2.i2.47>



14. HAO, J. and P. HENG. *Buccal delivery systems* [interaktyvus]. 2003 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 03639045. Prieiga per: <https://doi.org/10.1081/DDC-120024178>
15. AMIN, P. et al. Oral Film Technology : Challenges and Future Scope for Pharmaceutical Industry. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2015, **3**(3) [žiūrėta 2022-04-03]. Prieiga per: <https://citeseerx.ist.psu.edu/>
16. Deepak S. et al. Fast dissolving oral films technology: A recent trend for an innovative oral drug delivery system. *International Journal of Drug Delivery* [interaktyvus]. 2015, **7**(2) [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 0975-0215. Prieiga per: <https://doi.org/10.5138/ijdd.v7i2.1692>
17. RENUKUNTLA, J. et al. *Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins* [interaktyvus]. 2013 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 03785173. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.030>
18. KHAIRNAR, G. A. and F. J. SAYYAD. Development of buccal drug delivery system based on mucoadhesive polymers [interaktyvus]. Austria: Elsevier, 2010, 141-148 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 09744304. Prieiga per: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00638-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00638-5)
19. BORGES, A. et al. *Oral films: Current status and future perspectives: I-Galenical development and quality attributes* [interaktyvus]. 2015 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 18734995. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.03.006>
20. DIXIT, R. P. and S. P. PUTHLI. *Oral strip technology: Overview and future potential* [interaktyvus]. 2009 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 01683659. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.06.014>
21. MORALES, J. O. and J. T. MCCONVILLE. *Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films* [interaktyvus]. 2011 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 09396411. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.11.023>
22. LANDOVÁ, H. et al. Evaluation of the influence of formulation and process variables on mechanical properties of oral mucoadhesive films using multivariate data analysis. *BioMed Research International* [interaktyvus]. PubMed, 2014, **2014** [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 23146141. Prieiga per: <https://doi.org/10.1155/2014/179568>
23. ALI, J. et al. Formulation and development of floating capsules of celecoxib: In vitro and in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2007, **8**(4) [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 15309932. Prieiga per: <https://doi.org/10.1208/pt0804119>
24. VINKLÁRKOVÁ, L. et al. Formulation of novel layered sodium carboxymethylcellulose film wound dressings with ibuprofen for alleviating wound pain. *BioMed Research International* [interaktyvus]. Czech Republic: BioMed Research International, 2015, **2015** [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 23146141. Prieiga per: <https://doi.org/10.1155/2015/892671>
25. PREIS, M. et al. Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2012, **4**(4) [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 19994923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics4040551>
26. PREIS, M. et al. *Oromucosal film preparations: Classification and characterization methods* [interaktyvus]. 2013 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 17425247. Prieiga per: <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.804058>
27. PREIS, M. et al. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. Germany: Elsevier, 2014, **461**(1–2) [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 18733476. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.033>
28. CASTRO, P. et al. *Oral films as breakthrough tools for oral delivery of proteins/peptides* [interaktyvus]. 2015 [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 18734995. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.05.258>

29. LIEW, K. et al. Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. 2014, **40**(1) [žiūrėta 2022-04-03]. ISBN 03639045. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.749889>
30. KAUR, G. et al. Bioadhesive okra polymer based buccal patches as platform for controlled drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules* [interaktyvus]. India: Elsevier, 2014, **70** [žiūrėta 2022-04-06]. ISBN 18790003. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.07.015>
31. MUKHERJEE, D. and S. BHARATH. Design and Characterization of Double Layered Mucoadhesive System Containing Bisphosphonate Derivative. *ISRN Pharmaceutics* [interaktyvus]. India: Hindawi, 2013, **2013** [žiūrėta 2022-04-06]. ISBN 2090-6145. Prieiga per: <https://doi.org/10.1155/2013/604690>
32. HENG, P. et al. Influence of storage conditions and type of plasticizers on ethylcellulose and acrylate films from aqueous dispersions. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. Singapore: PubMed, 2003, **6**(3) [žiūrėta 2022-04-06]. ISSN 14821826. Prieiga per: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14738714/>
33. FULZELE, S. et al. Polymerized rosin: Novel film forming polymer for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2002, **249**(1–2) [žiūrėta 2022-04-06]. ISBN 03785173. Prieiga per: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00529-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00529-X)
34. YAN, W. Et al. Determination of reduced Young's modulus of thin films using indentation test. *Acta Metallurgica Sinica (English Letters)* [interaktyvus]. China: Elsevier, 2009, **22**(6) [žiūrėta 2022-04-06]. ISBN 10067191. Prieiga per: [https://doi.org/10.1016/S1006-7191\(08\)60125-8](https://doi.org/10.1016/S1006-7191(08)60125-8)
35. GORLE, A. P. and S. G. GATTANI. Development and evaluation of ocular drug delivery system. *Pharmaceutical Development and Technology* [interaktyvus]. 2010, **15**(1) [žiūrėta 2022-04-06]. ISBN 10979867. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/10837450902967947>
36. PEH, K. K. and C. F. WONG. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques* [interaktyvus]. 1999, **2**(2) [žiūrėta 2022-04-06]. ISBN 14821826. Prieiga per: <https://doi.org/10.1.1.517.8165>
37. ROY, S. K. and B. PRABHAKAR. *Bioadhesive polymeric platforms for transmucosal drug delivery systems - A review* [interaktyvus]. 2010 [žiūrėta 2022-04-06]. ISBN 15969827. Prieiga per: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v9i1.52043>
38. ABURAHMA, Mona Hassan and Azza Ahmed MAHMOUD. Biodegradable ocular inserts for sustained delivery of brimonidine tartarate: Preparation and in vitro/in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. PubMed, 2011, **12**(4) [žiūrėta 2022-04-06]. ISBN 15309932. Prieiga per: <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9701-3>
39. BARANOWSKI, P. et al. *Ophthalmic drug dosage forms: Characterisation and research methods* [interaktyvus]. 2014 [žiūrėta 2022-04-06]. ISBN 1537744X. Prieiga per: <https://doi.org/10.1155/2014/861904>
40. MORTAZAVI, S. A. and J. D. SMART. An investigation into the role of water movement and mucus gel dehydration in mucoadhesion. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 1993, **25**(3) [žiūrėta 2022-04-06]. ISBN 01683659. Prieiga per: [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(93\)90078-J](https://doi.org/10.1016/0168-3659(93)90078-J)
41. ATTAMA, A. et al. Novel buccoadhesive delivery system of hydrochlorothiazide formulated with ethyl cellulose-hydroxypropyl methylcellulose interpolymer complex. *Scientific Research and Essays*. 2008, **3**(8). ISBN 19922248.

42. TANGRI, P and S KHURANA. Basics of ocular drug delivery systems. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* [interaktyvus]. Research gates 2011, **2**(4) [žiūrėta 2022-04-12]. Prieiga per: <https://www.researchgate.net/>
43. ADROVER, A. et al. In vitro dissolution testing of oral thin films: A comparison between USP 1, USP 2 apparatuses and a new millifluidic flow-through device. *Chemical Engineering Research and Design* [interaktyvus]. Italy: Elsevier, 2015, **95** [žiūrėta 2022-04-12]. ISBN 02638762. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2014.10.020>
44. ORTEGA-TORO, R. et al. Properties of starch-hydroxypropyl methylcellulose based films obtained by compression molding. *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. Spain: Elsevier, 2014, **109** [žiūrėta 2022-04-12]. ISBN 01448617. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.03.059>
45. GALA, U. and H. CHAUHAN. *Taste masking techniques in the pharmaceutical industry*. 2014. ISBN 10998012
46. PROKSCH, Ehrhardt. *pH in nature, humans and skin* [interaktyvus]. 2018 [žiūrėta 2022-04-12]. ISBN 13468138. Prieiga per: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14489>
47. JACOB, S. et al. *An updated overview of the emerging role of patch and film-based buccal delivery systems* [interaktyvus]. 1. August 2021 [žiūrėta 2022-04-12]. ISBN 19994923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081206>
48. ELEFThERIADIS, G. 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]. Greece: Elsevier, 2019, **144** [žiūrėta 2022-04-12]. ISBN 18733441. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.09.018>
49. KUMRIA, R. et al. Loratidine buccal films for allergic rhinitis: Development and evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. 2014, **40**(5) [žiūrėta 2022-04-12]. ISBN 15205762. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.884125>
50. KUMRIA, R. et al. Buccal films of prednisolone with enhanced bioavailability. *Drug Delivery* [interaktyvus]. Oral and Transdermal Drug Delivery, 2016, **23**(2) [žiūrėta 2022-04-12]. ISBN 15210464. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.920058>
51. AL-DHUBIAB, B. et al. Development and evaluation of nebivolol hydrochloride nanocrystals impregnated buccal film. *Farmacia* [interaktyvus]. 2019, **67**(2) [žiūrėta 2022-04-12]. ISBN 00148237. Prieiga per: <https://doi.org/10.31925/farmacia.2019.2.12>
52. NAIR, A. et al. Mucoadhesive film embedded with acyclovir loaded biopolymeric nanoparticles: In vitro studies. *Journal of Young Pharmacists* [interaktyvus]. Saudi Arabia, 2017, **9**(1) [žiūrėta 2022-04-12]. ISBN 09751505. Prieiga per: <https://doi.org/10.5530/jyp.2017.9.19>
53. MAHER, E. et al. In vitro/in vivo evaluation of an optimized fast dissolving oral film containing olanzapine co-amorphous dispersion with selected carboxylic acids. *Drug Delivery* [interaktyvus]. PubMed, 2016, **23**(8) [žiūrėta 2022-04-12]. ISBN 15210464. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/10717544.2016.1153746>
54. NAIR, A. et al. Mucoadhesive buccal film of almotriptan improved therapeutic delivery in rabbit model. *Saudi Pharmaceutical Journal* [interaktyvus]. 2020, **28**(2) [žiūrėta 2022-04-18]. ISBN 13190164. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.11.022>
55. KUMRIA, R. et al. Formulation and Evaluation of Chitosan-Based Buccal Bioadhesive Films of Zolmitriptan. *Journal of Pharmaceutical Innovation* [interaktyvus]. Springer, 2018, **13**(2) [žiūrėta 2022-04-18]. ISBN 19398042. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s12247-018-9312-6>

56. BIERBAUMER, L. et al. *Cell culture models of oral mucosal barriers: A review with a focus on applications, culture conditions and barrier properties* [interaktyvus]. 2018 [2022-04-18]. ISBN 21688370. Prieiga per: <https://doi.org/10.1080/21688370.2018.1479568>
57. LIN, G. et al. Optimization of an oral mucosa in vitro model based on cell line TR146. *Tissue Barriers* [interaktyvus]. Austria: PubMed, 2020 [2022-04-18]. ISBN 21688370. Prieiga per: <https://doi.org/10.1080/21688370.2020.1748459>
58. PATEL, V. et al. *Advances in oral transmucosal drug delivery* [interaktyvus]. 2011 [2022-04-18]. ISBN 01683659. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.01.027>
59. SANDRI, G. et al. (Trans)buccal drug delivery. Iš: *Nanotechnology for Oral Drug Delivery* [interaktyvus]. Italy: Academic press, 2020 [2022-04-18]. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818038-9.00013-2>
60. SUDHAKAR, Y. et al. *Buccal bioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs* [interaktyvus]. 2006 [2022-04-18]. ISBN 01683659. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.04.012>
61. RAJESWARI, Saripilli. NATURAL POLYMERS: A RECENT REVIEW. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2017 [2022-04-18]. Prieiga per: <https://doi.org/10.20959/wjpps20178-9762>
62. FREDERIKSEN, K. et al. The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs. *Expert Opinion on Drug Delivery* [interaktyvus]. 2016, **13**(3) [2022-04-18]. ISBN 17447593. Prieiga per: <https://doi.org/10.1517/17425247.2016.1124412>
63. FELTON, Linda A. A Review of: "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition." *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. 2006, **32**(8) [2022-04-18]. ISBN 0363-9045. Prieiga per: <https://doi.org/10.1080/03639040600599897>
64. ZULKIFLI, F. Et al. Nanostructured materials from hydroxyethyl cellulose for skin tissue engineering. *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. Malaysia: Elsevier, 2014, **114** [2022-04-18]. ISSN 01448617. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.08.019>
65. *HYDROXYETHYL CELLULOSE (HEC, HMHEC) PROPERTIES AND APPLICATIONS* [interaktyvus]. [2022-04-18]. Prieiga per: <http://polymerdatabase.com/>
66. MAHMOUD, K. H. Optical properties of hydroxyethyl cellulose film treated with nitrogen plasma. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* [interaktyvus]. 2016, **157** [2022-04-18]. ISBN 13861425. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.12.029>
67. *Physical Properties of Hydroxyethyl cellulose* [interaktyvus]. 2013 [2022-04-18]. Prieiga per: <https://celluloseether.com/physical-properties-of-hydroxyethyl-cellulose/>
68. UPADHYE, S. et al. Properties and Applications of Polyethylene Oxide and Ethylcellulose for Tamper Resistance and Controlled Drug Delivery. Iš: *Melt extrusion* [interaktyvus], 2013, 145-158 [2022-04-18]. Prieiga per: [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8432-5\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8432-5_6)
69. *Plasticizer Excipients* [interaktyvus]. [2022-04-18]. Prieiga per: <https://doi.org/10.1002/0471238961>
70. GODWIN, A. D. Applied Plastics Engineering Handbook: Processing, Materials, and Applications. Iš: *Plastics Design Library*, 2017. ISBN 9780323390415
71. ZURDO SCHROEDER, I. Et al. Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [interaktyvus]. Germany: Elsevier, 2007, **65**(1) [2022-04-24]. ISBN 09396411. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.07.015>

72. Handbook of Pharmaceutical Excipients – 7th Edition. *Pharmaceutical Development and Technology* [interaktyvus]. 2013, **18**(2) [2022-04-24]. ISBN 1083-7450. Prieiga per: <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.751408>
73. ALKILANI, A. et al. *Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum* [interaktyvus]. 2015 [2022-04-24]. ISBN 19994923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
74. MOISEEV, R. et al. *Penetration enhancers in ocular drug delivery* [interaktyvus]. 2019 [2022-04-24]. ISBN 19994923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070321>
75. GNDR, S. et al. Plasticizers in Transdermal Drug Delivery Systems. In: *Recent Advances in Plasticizers* [interaktyvus]. 2012 [2022-04-24]. Prieiga per: <https://doi.org/10.5772/38156>
76. SOWBHAGYA, H. B. and V. N. CHITRA. Enzyme-assisted extraction of flavorings and colorants from plant materials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* [interaktyvus]. 2010, **50**(2) [2022-04-24]. ISBN 10408398. Prieiga per: <https://doi.org/10.1080/10408390802248775>
77. ZORZETTO, L. et al. *From micro- to nanostructured implantable device for local anesthetic delivery* [interaktyvus]. 2016 [2022-04-24]. ISBN 11782013. Prieiga per: <https://doi.org/10.2147/IJN.S99028>
78. ZWAANS, W. Et al. 0.2% Chx Gel vs Implant Bacterial Contamination. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2018, **23**(1). ISBN 1526-3231
79. ZWAANS, W. Et al. 0.2% Chx Gel vs Implant Bacterial Contamination. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2018, **23**(1). ISBN 1526-3231
80. ZHOU, G. et al. Determination and correlation of solubility with thermodynamic analysis of lidocaine hydrochloride in pure and binary solvents. *Journal of Molecular Liquids* [interaktyvus]. China: Elsevier, 2018, **265** [2022-04-30]. ISBN 01677322. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.06.035>
81. MATVEEV, A. V. Effectiveness and safety of lidocaine use (review). *Matveev* [interaktyvus]. 2020, (6) [2022-04-30]. ISBN 24102512. Prieiga per: <https://doi.org/10.15372/ssmj20200602>
82. PADULA, C. Et al. In vitro evaluation of mucoadhesive films for gingival administration of lidocaine. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. Springer, 2013, **14**(4) [2022-04-30]. ISBN 15309932. Prieiga per: <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0020-8>
83. ABOUHUSSEIN, D. et al. Cetylpyridinium chloride chitosan blended mucoadhesive buccal films for treatment of pediatric oral diseases. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [interaktyvus]. Egypt: Elsevier, 2020, **57** [2022-04-30]. ISBN 17732247. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101676>
84. NAIR, K. et al. Investigation of plasma treatment on micro-injection moulded microneedle for drug delivery. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. United Kingdom, 2015, **7**(4) [2022-05-02]. ISBN 19994923. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040471>
85. LI, S. et al. Evaluation of the film-coating properties of a hydroxyethyl cellulose/hydroxypropyl methylcellulose polymer system. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. PubMrd, 2002, **28**(4) [2022-05-02]. ISBN 03639045. Prieiga per: <https://doi.org/10.1081/DDC-120003000>
86. SALEHI, S. and S. BODDOHI. New formulation and approach for mucoadhesive buccal film of rizatriptan benzoate. *Progress in Biomaterials* [interaktyvus]. Springer, 2017, **6**(4) [2022-05-02]. ISBN 2194-0509. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/s40204-017-0077-7>

87. GALES, Ramy. Preparation and Characterization of Polymeric Mucoadhesive Film for Buccal Administration. *British Journal of Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. Egypt: Research gate, 2014, **4**(4) [2022-05-02]. Prieiga per: <https://doi.org/10.9734/bjpr/2014/5399>
88. IBRAHIM, Y. et al. Design and characterization of chitosan/citrate films as carrier for oral macromolecule delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. Hungary: Elsevier, 2020, **146** [2022-05-02]. ISBN 18790720. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105270>
89. BALČIŪNAITYTĖ, Eglė. *Hidroksietilceliuliozės plėvelių su dekspantenoliu sudėties modeliavimas, optimizavimas ir biofarmacinis vertinimas* [interaktyvus]. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, 2021 [2022-05-02]. Prieiga per: <https://hdl.handle.net/20.500.12512/111107>
90. AFRAMIAN, D. J. et al. The distribution of oral mucosal pH values in healthy saliva secretors. *Oral Diseases* [interaktyvus]. PubMed, 2006, **12**(4) [2022-05-02]. ISBN 1354523X. Prieiga per: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01217.x>
91. CALVO, N. Et al. Development and optimization of a new tioconazole vaginal mucoadhesive film using an experimental design strategy. Physicochemical and biological characterization. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [interaktyvus]. Argentina: Elsevier, 2021, **205** [2022-05-05]. ISBN 1873264X. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114303>
92. ZAYED, G. et al. In vitro and in vivo characterization of domperidone-loaded fast dissolving buccal films. *Saudi Pharmaceutical Journal* [interaktyvus]. Egypt: Elsevier, 2020, **28**(3) [2022-05-05]. ISBN 13190164. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.01.005>
93. MAHROUS, G. et al. Formulation And Evaluation Of Buccoadhesive Films of Lidocaine Hydrochloride. *Journal of advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. Egypt, 2020, **0**(0) [2022-05-05]. Prieiga per: <https://doi.org/10.21608/jabps.2020.21927.1066>
94. FRANK, S. G. and D. H. LALONDE. How acidic is the lidocaine we are injecting, and how much bicarbonate should we add? *Canadian Journal of Plastic Surgery* [interaktyvus]. 2012, **20**(2) [2022-05-05]. ISBN 11952199. Prieiga per: <https://doi.org/10.1177/229255031202000207>
95. DAHL, D. et al. A mucoadhesive biodissolvable thin film for localized and rapid delivery of lidocaine for the treatment of vestibulodynia. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. PubMed, 2022, **612** [2022-05-05]. ISBN 18733476. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121288>
96. EHTEZAZI, T. et al. The Application of 3D Printing in the Formulation of Multilayered Fast Dissolving Oral Films. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. PubMed, 2018, **107**(4) [2022-05-05]. ISBN 15206017. Prieiga per: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.11.019>
97. PADMAA, M. et al. RELEASE KINETICS – CONCEPTS AND APPLICATIONS. *International Journal of Pharmacy Research & Technology* [interaktyvus]. India: Research gate, 2019, **8**(1) [2022-05-05]. ISBN 22500944. Prieiga per: <https://doi.org/10.31838/ijprt/08.01.02>

## **Padėka**

Dėkoju magistrinio darbo vadovui lekt. Dr. Modestui Žiliui už pagalbą, patarimus ir suteiktas teorines bei praktines žinias atliekant baigiamojo projekto tyrimus. Dėkoju ir visam Klinikinės farmacijos katedros kolektyvui už suteiktą pagalbą. Taip pat dėkoju Vaistų technologijos ir socialinės farmacijos katedros personalui už galimybę pasinaudoti jų laboratorine įranga.