



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Dvisluoksnių plėvelių pritaikymas dekspantenolio tiekimui į odą panaudojant mikroadatas

Baigiamasis magistro projektas

Otilija Juknaitė

Projekto autorė

Prof. dr. Vitalis Briedis

Vadovas

Kaunas, 2022



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Dvisluoksnių plėvelių pritaikymas dekspantenolio tiekimui į odą panaudojant mikrodatas

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Otilija Juknaitė

Projekto autorė

Prof. dr. Vitalis Briedis

Vadovas

**Lekt. dr. Indrė Šveikauskaitė-
Radučienė**

Recenzentė

Kaunas, 2022



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Otilija Juknaitė

Dvisluoksnių plėvelių pritaikymas dekspantenolio tiekimui į odą panaudojant mikroadatas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

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

Otilija Juknaitė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Juknaitė, Otilija. Dvisluoksnių plėvelių pritaikymas dekspantenolio tiekimui į odą panaudojant mikroadatas. Baigiamasis magistro projektas / vadovas prof. dr. Vitalis Briedis; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

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

Reikšminiai žodžiai: oda, mikroadatos, polimerinės plėvelės, polivinilo alkoholis, karboksimetilceliuliozės natrio druska, Eudragit E100, dekspantentolis.

Kaunas, 2022. 51 p.

Santrauka

Darbo tikslas: suformuoti dvisluoksnę polimerinę plėvelę su vaistine medžiaga ir ištirti jos tinkamumą vaistinės medžiagos tiekimui į odą panaudojant mikroadatas.

Darbo uždaviniai: suformuoti polimerinę plėvelę, sudarytą iš hidrofilinio ir hidrofobinio sluoksnių; įterpti modelinę vaistinę medžiagą – dekspantenolį - į dvisluoksnę polimerinę plėvelę; pasirinkti mikroadatas pagal vaistinės medžiagos skvarbą į odą iš polimerinių tirpalų; ištirti dekspantenolio atpalaidavimą iš polimerinių plėvelių *in vitro*; padengti mikroadatas polimerinėmis plėvelėmis su dekspantenoliu ir nustatyti jo skvarbą į odą *ex vivo*.

Tyrimų objektas: dvisluoksnės polimerinės plėvelės ir jų dengimas ant mikroadatų.

Aktualumas: Aktualu vykdyti paiešką polimerinių nešiklių, kurie galėtų tapti universaliomis priemonėmis talpinant vaistines medžiagas ir jas sėkmingai tiekiant į odos sluoksnius po pažeidimo mikroadatomis.

Metodai: dvisluoksnių polimerinių plėvelių gamyba ir jų džiūvimo trukmės, storio, masės, tirpumo, pH, drėgmės, lipnumo, plyšimo, atstumo iki plyšimo taško nustatymas; dekspantenolio skvarbos į odą ir atpalaidavimo nustatymas ultra efektyvia skysčių chromatografija; statistinė duomenų analizė.

Rezultatai: hidrofilinis plėvelių sluoksnis formuotas iš PVA ir KMC Na santykiu 1:3, taip pat pridant plastifikatoriaus PG (santykis tarp polimerų ir PG 1:20), o hidrofobinis sluoksnis formuotas iš EuE 100. Plėvelės buvo $209,111 \pm 2,315$ μm storio, svėrė $121,000 \pm 1,764$ mg, vandenyje ištirpdavo per $4,222 \pm 0,441$ min, jų pH buvo $6,447 \pm 0,022$, likęs drėgmės kiekis po 24 valandų buvo $6,613 \pm 0,278$ %, viršutinio sluoksnio lipnumas buvo $0,545 \pm 0,029$ N, o apatinio $0,274 \pm 0,025$ N. Plyšimo jėga, reikalinga plėvelei deformuoti, buvo $15,287 \pm 0,284$ N, o nueitas atstumas iki plyšimo taško $13,954 \pm 0,120$ mm. Į plėvelės hidrofobinį sluoksnį buvo terpiamas 10 % dekspantentolis, nes tokios plėvelės parodė didžiausią likutinės drėgmės kiekį, viršutinio sluoksnio lipnumą (1,594 karto didesnę už kontrolę) bei pasižymėjo didžiausia jėga, reikalinga plėvelei suplėšyti lyginant su plėvelėmis, kuriose buvo įterpta 5 % ir 7 % dekspantenolio. Skvarbos į odą iš polimerinių tirpalų tyrimas parodė, kad geriausia dekspantenolio skvarba buvo naudojant mikroadatas, kurių aukštis yra 600 μm , o plotis prie pagrindo 200 μm ir mikroadatas, kurios yra 800 μm aukščio ir 400 μm pločio prie pagrindo. Dekspantenolio atpalaidavimo iš plėvelių tyrimo metu nustatyta, kad didžiausias jo srautas vyko per pirmąsias 30 minučių ($400,821 \pm 33,570$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$), o vėliau pasidarė lėtesnis. Po 5 tyrimo valandų dekspantenolio srautas buvo $987,451 \pm 185,870$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Po skvarbos į odą *ex vivo* tyrimo iš plėvele su dekspantenoliu dengtų mikroadatų jokia vaistinės medžiagos skvarba į odą nenustatyta.

Išvados: Suformuota dvisluoksnė polimerinė plėvelė, tinkama mikroadatų dengimui. Į ją įterptas 10 % dekspantenolis padidino likutinį drėgmės kiekį, hidrofobinio sluoksnio lipnumą ir jėgą, reikalingą plėvelei deformuoti, ir šie plėvelės pokyčiai buvo priimtini. Didžiausia dekspantenolio skvarbą į odą vyko naudojant 800 μm aukščio ir 400 μm pločio prie pagrindo mikroadatas bei 600 μm aukščio ir 200 μm pločio prie pagrindo mikroadatas. Padengus šias mikroadatas 10 % dekspantenoliu ir įvertinus vaisto atpalaidavimą nustatyta, kad jis įvyko ir didžiausias dekspantenolio srautas buvo per pirmąsias 30 min. Po odos pažaidos mikroadatomis, dengtomis plėvele su dekspantenoliu, vaistinės medžiagos odos sluoksniuose nebuvo nustatyta.

Juknaitė, Otilija. Application of Bilayer Films for the Intradermal Delivery of Dexpanthenol Using Microneedles. Master's Final Degree Project / supervisor prof. dr. Vitalis Briedis; 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: skin, microneedles, polymeric films, polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose sodium salt, Eudragit E100, dexpanthenol.

Kaunas, 2022. 51 pages.

Summary

The aim of the study: to form a bilayer polymer film containing a drug and investigate its suitability for the delivery of the drug to the skin using microneedles.

Tasks: to form a polymer film consisting of hydrophilic and hydrophobic layers; to embed the model drug (dexpanthenol) in a bilayer polymer film; to select microneedles according to the penetration of the drug into the skin from polymer solutions; to study the release of dexpanthenol from polymer films *in vitro*; to cover microneedles with polymer films containing dexpanthenol and determine its dermal penetration *in vivo*.

Research object: bilayer polymer films and their coating on microneedles.

Relevance: it's important to search for polymer carriers that could become a universal tool for storing drugs and successfully delivering them to the skin layers after the injury caused by microneedles.

Methods: production of bilayer polymer films and determination of their drying time, thickness, mass, solubility, pH, humidity, stickiness, tensile force, distance to the rupture point; determination of skin penetration and release of dexpanthenol by ultra high performance liquid chromatography; statistical data analysis.

Results: the hydrophilic layer was formed using PVA and KMC Na in a ratio 1:3, adding plasticiser PG (the ratio between polymers and PG is 1:20), and the hydrophobic layer was formed using EuE 100. The films were 209.111 ± 2.315 μm thick, weighed 121.000 ± 1.764 mg, dissolved in water in 4.222 ± 0.441 min, had a pH of 6.447 ± 0.022 , their humidity after 24 hours was 6.613 ± 0.278 %, had a stickiness of the top layer 0.545 ± 0.029 N, and a stickiness of the bottom layer 0.274 ± 0.025 N. The tensile force required to deform the film was 15.287 ± 0.284 N, and the distance to the rupture point was $13,954 \pm 0.120$ mm. 10 % dexpanthenol was inserted into the hydrophobic layer of the film, because such films showed the highest humidity, stickiness of the top layer (it was 1,594 times bigger than the control) and the highest tensile force compared to films containing 5 % and 7 % dexpanthenol. The skin penetration from polymer solutions study showed that the best penetration of dexpanthenol was while using a microneedle with a height of 600 μm and a width at the base of 200 μm and a microneedle with a height of 800 μm and a width of 400 μm at the base. The release of dexpanthenol from the films study showed that its peak flow was during the first 30 minutes ($400,821 \pm 33,570$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) and then started to slow down. After 5 hours, the flow of dexpanthenol was $987,451 \pm 185,870$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. No dermal penetration was observed during an *ex vivo* dermal penetration study with microneedles that were coated with films containing dexpanthenol.

Conclusions: a bilayer polymer film was formed that is suitable for coating microneedles. The addition of 10 % dexpanthenol increased the humidity, stickiness of the hydrophobic layer and tensile

force required to deform the film, and these changes were acceptable. The highest penetration of dexpanthenol into the skin was performed using a microneedle with a height of 800 μm and a width at the base of 400 μm and a microneedle with a height of 600 μm and a width of 200 μm at the base. Coating these microneedles with 10 % dexpanthenol and evaluating drug release showed that it occurred and its peak flow was during the first 30 minutes. No drug was detected in the skin layers after the skin damage with microneedles coated with films containing dexpanthenol.

Turinys

Santrumpų sąrašas	10
Įvadas.....	11
1. Literatūros apžvalga	12
1.1. Oda ir vaistinių medžiagų tiekimas.....	12
1.1.1. Odos sandara	12
1.1.2. Vaistinių medžiagų tiekimas į odą	13
1.2. Mikrodatos	14
1.2.1. Mikrodatų klasifikacija.....	14
1.2.1.1. Klasifikacija pagal vaisto patekimo būdą.....	14
1.2.1.2. Klasifikacija pagal mikrodatų struktūrą.....	15
1.2.1.3. Klasifikacija pagal medžiagas, naudojamas mikrodatoms gaminti.....	15
1.2.2. Mikrodatų gamybos būdai.....	16
1.2.3. Vaistų tiekimo mikrodatomis būdai	19
1.2.4. Privalumai ir trūkumai.....	19
1.2.5. Pritaikymas	20
1.3. Polimerinės plėvelės	20
1.3.1. Polimerai naudojami polimerinių plėvelių gamyboje	21
1.3.1.1. Eudragit E 100 (EuE 100)	21
1.3.1.2. Polivinilo alkoholis (PVA).....	21
1.3.1.3. Karboksimetilceliuliozės natrio druska (KMC Na).....	21
1.3.2. Plastifikatoriai naudojami polimerinių plėvelių gamyboje	22
1.3.2.1. Propilenglikolis (PG)	22
1.3.2.2. Acetiltributilcitratas (ATBC).....	22
1.4. Dekspantenolis	22
1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas	23
2. Medžiagos ir tyrimo metodai	24
2.1. Tyrimų objektas	24
2.2. Tyrimo metu naudotos medžiagos.....	24
2.3. Tyrimo metu naudota įranga.....	24
2.4. Tyrime naudoti metodai	25
2.4.1. Dvisluksnių polimerinių plėvelių gamyba ir optimalios sudėties paieška	25
2.4.2. Dvisluksnių polimerinių plėvelių džiūvimo trukmės nustatymas	25
2.4.3. Dvisluksnių polimerinių plėvelių storio nustatymas	25
2.4.4. Dvisluksnių polimerinių plėvelių masės nustatymas.....	26

2.4.5.	Dvisluoksnių polimerinių plėvelių tirpumo nustatymas	26
2.4.6.	Dvisluoksnių polimerinių plėvelių pH nustatymas.....	26
2.4.7.	Dvisluoksnių polimerinių plėvelių likusios drėgmės nustatymas.....	26
2.4.8.	Dvisluoksnių polimerinių plėvelių lipnumo nustatymas.....	26
2.4.9.	Dvisluoksnių polimerinių plėvelių plyšimo ir nueito atstumo iki plyšimo taško nustatymas	26
2.4.10.	Dvisluoksnių polimerinių plėvelių su dekspantenoliu atranka	27
2.4.11.	Polimerinių tirpalų su dekspantenoliu skvarbos į odą nustatymas ultra efektyviaja skysčių chromatografija.....	27
2.4.12.	Dekspantenolio atpalaidavimo iš dvisluoksnių polimerinių plėvelių <i>in vitro</i> nustatymas	28
2.4.13.	Mikroadatų dengimas dvisluoksnėmis polimerinėmis plėvelėmis su dekspantenoliu ir jo skvarbos į odą <i>ex vivo</i> nustatymas	28
2.4.14.	Statistinė duomenų analizė	29
3.	Tyrimų rezultatai ir aptarimas	30
3.1.	Tyrimų rezultatai	30
3.1.1.	Polimerinių plėvelių sudėčių atranka	30
3.1.2.	Dvisluoksnių polimerinių plėvelių džiūvimo trukmė	31
3.1.3.	Dvisluoksnių polimerinių plėvelių storio nustatymas	33
3.1.4.	Dvisluoksnių polimerinių plėvelių masės nustatymas.....	34
3.1.5.	Dvisluoksnių plėvelių tirpumo nustatymas	35
3.1.6.	Dvisluoksnių plėvelių pH nustatymas.....	36
3.1.7.	Dvisluoksnių plėvelių drėgmės nustatymas.....	37
3.1.8.	Dvisluoksnių plėvelių lipnumo nustatymas.....	38
3.1.9.	Dvisluoksnių plėvelių plyšimo nustatymas.....	39
3.1.10.	Dvisluoksnių plėvelių nueito atstumo iki plyšimo taško nustatymas.....	40
3.1.11.	Polimerinių tirpalų su dekspantenoliu skvarbos į odą nustatymas	41
3.1.12.	Dekspantenolio atpalaidavimo iš dvisluoksnių polimerinių plėvelių <i>in vitro</i> nustatymas	42
3.1.13.	Mikroadatų dengimas dvisluoksnėmis polimerinėmis plėvelėmis su dekspantenoliu ir jo skvarbos į odą <i>ex vivo</i> nustatymas	43
3.2.	Rezultatų aptarimas	44
	Rekomendacijos	46
	Išvados	47
	Literatūros sąrašas	48
	Priedai.....	52

Santrumpų sąrašas

PVA - polivinilo alkoholis;

KMC Na – kabroksimetilceliuliozės natrio druska;

EuE 100 – Eudragit E100;

PG – propilenglikolis;

ATBC – acetiltributilcitratas.

Įvadas

Šiuo metu egzistuoja daugybė įvairių vaistinių medžiagų tiekimo būdų. Vaistų tiekimas per burną vis dar yra vienas populiariausių dėl neskausmingo vartojimo, paprastumo, patogumo bei dozavimo formų įvairovės. Tačiau, nepaisant šių pranašumų, toks vartojimo būdas turi tam tikrų apribojimų, tokių kaip prastas vaisto stabilumas virškinimo trakte ir priešsistemini metabolizmas. Be to, vaistų tirpumo problemos žarnyno skysčiuose bei jų praėjimas pro membranas gali veikti kaip vaisto absorbcijos greitį ribojantys žingsniai. Šie trūkumai labiausiai pastebimi tiekiant baltyminius vaistus. Jiems pašalinti gali būti naudojamas intraveninis vaistų tiekimo būdas. Tačiau jis taip pat turi trūkumų, tokių kaip invazinis įvedimo būdas, sukeliantis skausmą [31]. Pasaulyje vis populiarėja mikroadatos, išsiskiriančios savo itin mažu dydžiu ir galinčios prasiskverbti į odą nesukeliant pacientams skausmo. Tai didelis pranašumas lyginant su įprastomis poodinėmis adatomis [16]

Polimerinės plėvelės yra vaistinių medžiagų tiekimo forma, pasižyminti mažesniu odos dirginimu lyginant su įprastiniais pleistrais [19]. Tai paprasta vartoti forma, kuri gali būti naudojama vaistų tiekimui įvairiais keliais. Joms suformuoti naudojami žmogui nekenksmingi polimerai, tokie kaip, pavyzdžiui, polivinilo alkoholis (PVA), karboksimetilceliulozės natrio druska (KMC Na) bei Eudragit E100 (EuE 100). Manoma, kad kartu derinant mikroadatų pagalbą įmanomą neskausmingą vaistų tiekimo būdą bei polimerines plėveles kaip vaistinės medžiagos formą galima tiekti vaistą į organizmą su mažai šalutinių poveikių.

Darbo tikslas: suformuoti dvisluoksnę polimerinę plėvelę su vaistine medžiaga ir ištirti jos tinkamumą vaistinės medžiagos tiekimui į odą panaudojant mikroadatas.

Darbo uždaviniai:

1. suformuoti polimerinę plėvelę, sudarytą iš hidrofilinio ir hidrofobinio sluoksnių;
2. įterpti modelinę vaistinę medžiagą – dekspantenolį - į dvisluoksnę polimerinę plėvelę;
3. pasirinkti mikroadatas pagal vaistinės medžiagos skvarbą į odą iš polimerinių tirpalų;
4. ištirti dekspantenolio atpalaidavimą iš polimerinių plėvelių *in vitro*;
5. padengti mikroadatas polimerinėmis plėvelėmis su dekspantenoliu ir nustatyti jo skvarbą į odą *ex vivo*.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Oda ir vaistinių medžiagų tiekimas

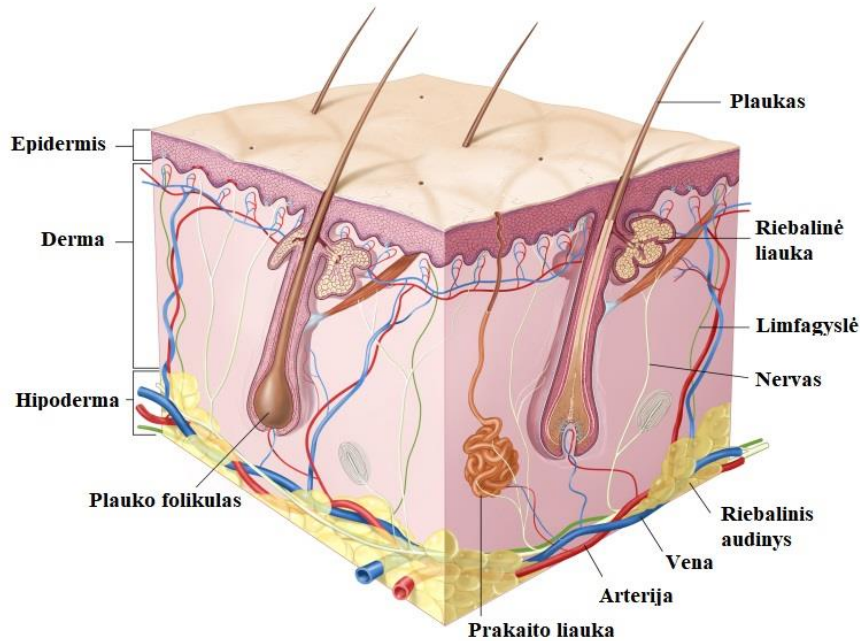
1.1.1. Odos sandara

Oda yra didžiausias kūno organas, dengiantis visą išorinį kūno paviršių. Jis veikia kaip pradinis barjeras, saugantis organizmą nuo patogenų, ultravioletinės šviesos, cheminių medžiagų bei mechaninių pažeidimų. Jis taip pat reguliuoja temperatūrą ir į aplinką išgarinamo vandens kiekį [25].

Oda yra sudaryta iš trijų sluoksnių: epidermio (50–100 μm), dermos (1–2 mm) ir hipodermos (1–2 mm) (žr. 1 pav.). Pagrindinis absorbcijos, vykstančios per odą, barjeras yra raginis sluoksnis, esantis pačiame paviršiniame epidermio sluoksnyje. Jo funkcija yra sumažinti vandens netekimą ir užtikrinti apsaugą nuo aplinkos poveikio bei mikroorganizmų. Epidermis yra sudarytas iš 10-20 ląstelių sluoksnių. Jame yra įvairių ląstelių tipų, tokių kaip melanocitų, atsakingų už odos pigmentaciją, bei Langerhanso ląstelių, dalyvaujančių antigenų pateikime ir imuniniame atsake. Epidermis, kaip ir bet kuris kitas epitelis, maistines medžiagas gauna iš odos kraujagyslių tinklo [45].

Derma (vidurinis odos sluoksnis) yra mezenchiminės kilmės jungiamojo audinio sluoksnis. Ji daugiausia sudaryta iš kolageninių ir elastinių skaidulų. Tarp skaidulinių komponentų yra amorfinė tarpląstelinė medžiaga, kurioje yra hialurono rūgšties, proteoglikanų bei glikoproteinų. Dermoje yra kraujagyslės, nervų galūnėlės, plaukų folikulai ir liaukos. Joje taip gausu įvairių ląstelių tipų, tokių kaip fibroblastai, makrofagai, adipocitai, putliosios bei kamieninės ląstelės. Derma yra skirstoma į du sluoksnius: papiliarinį ir tinklinį [7]. Papiliarinio sluoksnio, esančio arčiau odos paviršiaus, plotis priklausomai nuo amžiaus ir vietos siekia 300-400 μm . Šiame sluoksnyje yra odos papilių, kuriose yra nervų galūnelių bei mikrokapiliarinių kraujagyslių, būtinų inervacijai ir maitinimui. Papiliarinis sluoksnis nuo tinklinio skiriasi tuo, kad jame yra tankesnis ląstelių išsidėstymas, didesnis proteoglikanų kiekis bei silpnesnis kolageninių skaidulų išsidėstymas. Papiliarinį sluoksnį nuo tinklinio skiria kraujagyslių rezginys. Tinklinis sluoksnis turi ryškesnę struktūrą: kolageninės skaidulos yra susiskirsčiusios į tankius pluoštus, kurie kartu su elastino gijomis sukuria tvarkingą tinklą. Organizmui senstant, papiliarinio sluoksnio tūris mažėja, plonėja ir palaipsniui yra pakeičiamas tinkliniu sluoksniu [32]. Derma turi daug įvairių funkcijų. Viena iš jų yra odos struktūros palaikymas, nes jungiamojo audinio tinklas suteikia jėgos, lankstumo bei apsaugo gilesnius anatominius sluoksnius. Derma taip pat dalyvauja termoreguliacijoje bei pojūčių suvokime dėl mechaninių receptorių, išsidėsčiusių jungiamajame audinyje [7].

Hipoderma yra tarp dermos ir po jos apačia esančių organų. Ji įprastai vadinama poodiniu audiniu ir susideda iš laisvo areolinio audinio ir riebalinio audinio. Šiame sluoksnyje kaupiasi riebalai ir jis sujungia odą su pagrindinėmis struktūromis, tokiomis kaip, pavyzdžiui, raumenys [22]. Todėl pagrindinės hipodermos funkcijos yra apsauga nuo fizinio smūgio, šilumos izoliacija ir odos kraujagyslių bei nervinių signalų palaikymas ir laidumas. Hipodermoje esančios riebalų ląstelės sudaro maždaug 50 % viso kūno riebalų, o kitos dominuojančios ląstelės yra fibroblastai bei makrofagai [3].



1 pav. Odos sandara. (Adaptuota pagal [5])

1.1.2. Vaistinių medžiagų tiekimas į odą

Vaistų vartojimas per burną yra labiausiai paplitęs būdas. Tačiau pH pokyčiai organizme, sukeltys vaistinės medžiagos skaidymą, fermentų aktyvumo kitimą ar pirmosios fazės metabolizmo reakcijas yra pagrindinės problemos, susijusios su šiuo vaistų vartojimo būdu. Vaistai, kurių negalima vartoti per burną, įprastai yra injekuojami į odą. Tačiau toks vartojimo būdas pacientams gali sukelti baimę, skausmą, infekciją ar odos sužalojimą. Dėl šių priežasčių tokiam vaisto tiekimui yra reikalingas apmokytas personalas [38].

Vaisto tiekimas į odą yra atliekamas uždedant vaistą tiesiai ant odos. Vaistas skverbiasi pereinamas per epidermį ir pasiekdamas dermą. Ją pasiekęs, jis yra absorbuojamas. Toks vaisto tiekimas turi keletą pranašumų, lyginant su kitais vaistų tiekimo būdais. Šiuo būdu galima gerai kontroliuoti norimą tiekti į kraują vaisto kiekį. Taip pat yra sumažinamas šalutinis vaistų poveikis neleidžiant vaistams patekti į gyvybiškai svarbius organus, tokius kaip kepenys ar inkstai. Taip pat, lyginant su vaistų tiekimo būdu per burną, šis būdas yra pranašesnis dėl didesnio biologinio prieinamumo, ypač makromolekulėms [2].

Įvairių cheminių medžiagų tepimas ant odos naudojamas jau tūkstančius metų. Jos buvo naudojamos gydyti ligoms, apsaugoti odą ar dėl kosmetinių priežasčių. Tačiau oda buvo laikoma nepralaidžia membrana iki pat 1893 metų, kai mokslininkai įrodė, kad vietinis salicilo rūgšties užtepimas ant odos gali gydyti ūminį reumatoidinį artritą. Dvidešimtojo amžiaus pradžioje buvo įrodyta, kad odos raginis sluoksnis yra pagrindinė veikliųjų vaistinių medžiagų prasiskverbimo į organizmą kliūtis [38]. Jis veikia kaip pirmasis apsauginis odos sluoksnis ir riboja vaisto absorbciją, o tai gerokai sumažina vaistų tiekimo efektyvumą. Pastaruoju metu vis daugėja tyrimų su mikroatomais, kurios prasiskverbia pro raginį odos sluoksnį vengiant sąlyčio su svarbiais nervais ir kapiliarais epidermyje. Taip išvengiama ir skausmo, kuris sukliamas, pavyzdžiui, injekcijų metu [1].

1.2. Mikroadatos

Mikroadatos – tai mikrono dydžio adatos, kurių aukštis gali svyruoti nuo 25 iki 2000 μm [36]. Pagrindinis jų naudojimo tikslas yra prasiskverbti į odą ir tiekti vaistą nepakenkiant nervams, siekiant užtikrinti paciento komfortą ir saugumą [16]. Tačiau čia yra ir tam tikrų iššūkių. Vaistų tiekimo procesą naudojant mikroadatas gali paveikti išorinė aplinka. Pavyzdžiui, per maža santykinė drėgmė gali sulėtinti vaisto išsiskyrimą į odos sluoksnius, o per didelė (pavyzdžiui, prakaito perteklius) gali sutrikdyti vaisto išsiskyrimo kinetiką dėl vandens ir druskų pertekliaus. Taip pat per didelis prakaito kiekis gali trukdyti mikroadatoms prilipti prie odos ir taip sulėtinti vaisto skverbimąsi. Padidinus odos temperatūrą, gali padidėti vaistų skverbimasis į odos sluoksnius dėl padidėjusio kraujagyslių išsiplėtimo [2].

1.2.1. Mikroadatų klasifikacija

Mikroadatas galima klasifikuoti atsižvelgiant į jų parametrus, tokius kaip vaisto patekimo būdas, struktūra ir medžiagos.

1.2.1.1. Klasifikacija pagal vaisto patekimo būdą

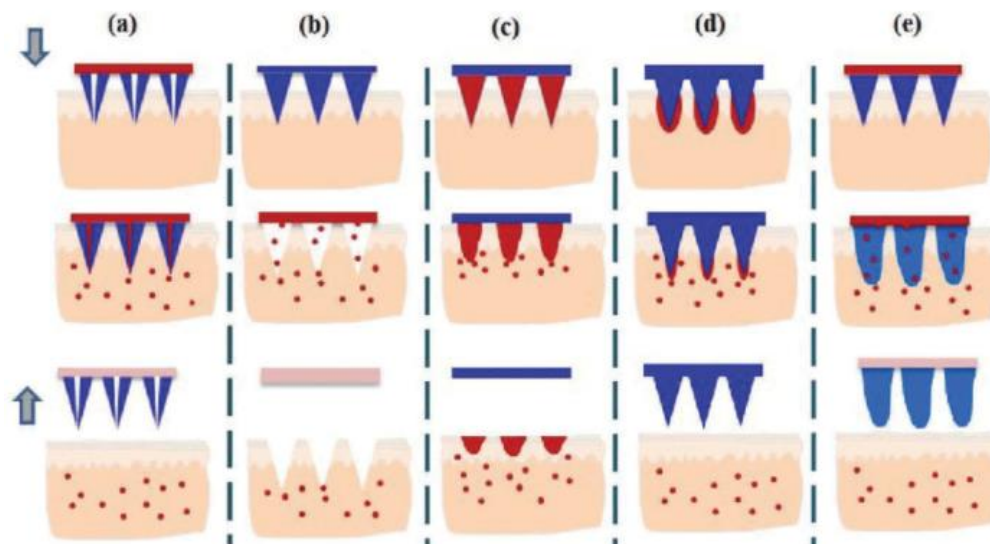
Tuščiavidurėse mikroadatos (žr. 2 pav. a) yra tuščia erdvė, kuri gali būti užpildyta vaistine medžiaga. Jų galuose yra skylutės. Įvedant į odą, vaistas tiesiogiai patenka į epidermį arba viršutinį dermos sluoksnį. Dažniausiai jos naudojamos didelės molekulinės masės junginiams tiekti.

Kietos mikroadatos (žr. 2 pav. b) formuoja poras. Smailūs adatų galiukai prasiskverbia į odą ir sukuria mikrokanalus, pro kuriuos vaistas tiesiogiai patenka į odos sluoksnius. Sisteminis poveikis pasiekiamas, kai vaistas pasisavinamas į kraujotaką.

Tirpios mikroadatos (žr. 2 pav. c) yra gaminamos su biologiškai skaidomais polimerais, inkapsuliuojant vaistą į polimerą. Įvedus mikroadatą į odą, vaistas ištirpsta. Šioms mikroadatoms įvesti užtenka tik vieno veiksmo, nes po įvedimo jos neturi būti ištrauktos. Polimeras skyla odos viduje ir kontroliuoja vaisto išsiskyrimą. Tai yra vienas geriausių pasirinkimų ilgalaikiai terapijai dėl polimero biologinio suderinamumo ir ištirpimo odos viduje.

Dengtos mikroadatos (žr. 2 pav. d) yra padengtos vaistine medžiaga. Kai vaistas ištirpsta, jis greitai nunešamas į veikimo vietą. Tačiau mikroadatas galima dengti tik nedideliu vaisto kiekiu, todėl tiekimo efektyvumas yra mažas [16].

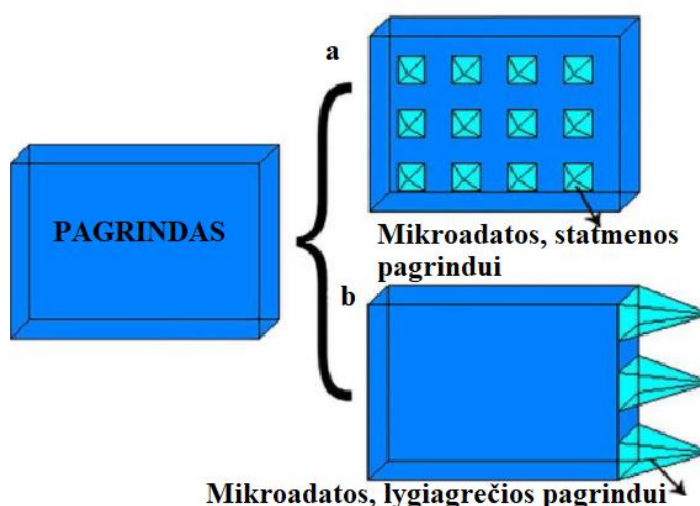
Hidrogelinės mikroadatos (žr. 2 pav. e) yra sukurtos neseniai. Joms gaminti yra naudojami labai tinstanštys (angl. „super-swelling“) polimerai. Polimerai sudaro hidrofilinę struktūrą, dėl kurios jie gali sugerti daug vandens. Šie polimerai, patekę į odą, išsipučia dėl tarpląstelinių skysčių ir išskiria vaistą [38].



2 pav. Penki mikroadatų tipai. a) tuščiavidurės mikroadatos – vaistas išsiskiria pro skylutes adatų viduje; b) kietos mikroadatos – sukuria mikrokanalus, per kuriuos vaistas patenka į organizmą; c) tirpios mikroadatos – vaistas ištirpsta kartu su adata; d) dengtos mikroadatos – vaistas ištirpsta ir greitai pasiekia veikimo vietą; e) hidrogelinės mikroadatos – polimerai išsipučia, vaistas difunduoja į organizmą. (Adaptuota pagal [27])

1.2.1.2. Klasifikacija pagal mikroadatų struktūrą

Pagal struktūrą mikroadatas galima suskirstyti į 2 tipus: ne plokštumines (žr. 3 pav. a) ir plokštumines (žr. 3 pav. b). Ne plokštuminėse mikroadatosose jų ilgis yra statmenas pagrindui. Plokštuminių mikroadatų ilgis, atvirkščiai, yra lygiagretus pagrindui. Ne plokštuminės mikroadatos yra plačiai naudojamos transderminiam vaistų tiekimui, o su plokštuminėmis mikroadatomis kol kas yra atliekama mažai tyrimų [16].



3 pav. a – mikroadatos, statmenos pagrindui – ne plokštuminės. b – mikroadatos, lygiagrečios pagrindui – plokštuminės. (Adaptuota pagal [16])

1.2.1.3. Klasifikacija pagal medžiagas, naudojamas mikroadatoms gaminti

Neorganinės medžiagos. Mikroadatų gamybai naudojamos tokios neorganinės medžiagos kaip silicis, stiklas ir keramika. Iš šių medžiagų labiausiai paplitusi yra silicis. Iš silicio pagamintos mikroadatos

yra santykinai didelio kietumo, todėl lengvai įsiskverbia į odą. Tačiau jos taip pat yra trapios, o tai padidina riziką sulaužyti mikroadatą įskverbimo metu. Sulūžusi mikroadata gali likti po oda ir sukelti uždegimą, nes silicis nėra gerai biologiškai suderinama medžiaga, kaip, pavyzdžiui, polimerai. Stiklas yra trapi medžiaga ir sulūžus adatai gali sukelti tokias pačias problemas, kaip ir silicio mikroadatos. Keramika taip pat yra plačiai naudojama mikroadatų gamyboje. Tačiau didelė jos dalis (pavyzdžiui, aliuminio oksidas) yra trapi. Sulūžus adatai, irgi sukelti uždegimą. Buvo sukurtos biologiškai suyrančios biokeraminės mikroadatos, kurios turi didesnę mechaninį stiprumą, kad galėtų prasiskverbti į odą ir nepalikti joje biologiškai pavojingų aštrių atliekų. Be to, tokios mikroadatos gali gerai kontroliuoti vaisto išsiskyrimą keičiant jų poringumą ir paviršių.

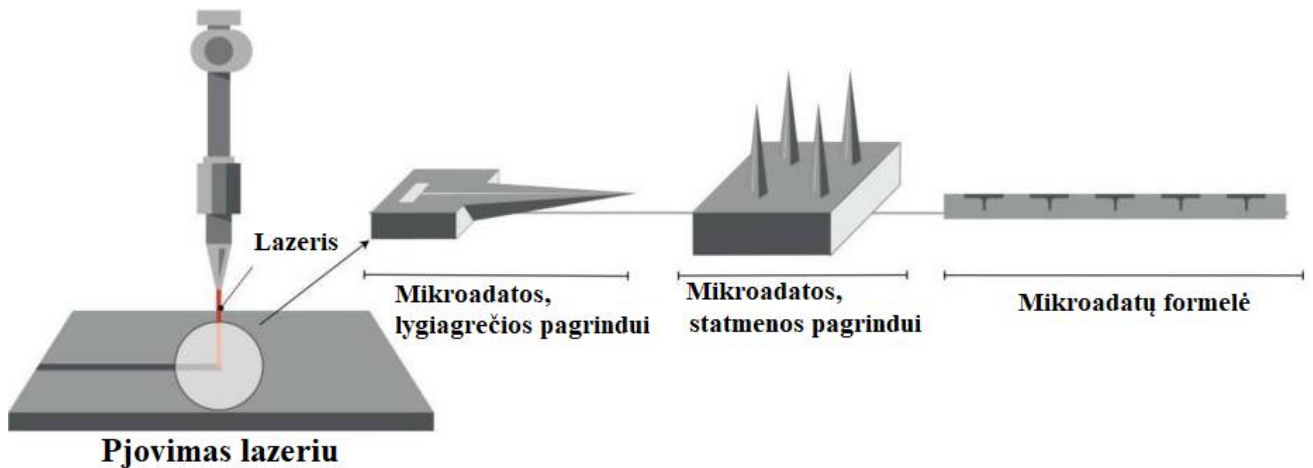
Metalas. Įvairūs metalai, tokie kaip nerūdijantis plienas, titanas ir nikelis, naudojami kaip struktūrinės medžiagos gaminant mikroadatas. Metalai pasižymi dideliu transderminiu vaisto tiekimo sistemos mechaniniu stiprumu ir tvirtumu. Tačiau metalai nėra biologiškai suyrančios medžiagos, todėl gali atsirasti nepageidaujamų biologiškai pavojingų antgalių atliekų, jeigu mikroadatos sulūžtų įsiskverbimo metu.

Polimerinės medžiagos. Šiuo metu polimerinės mikroadatos sudomino daug mokslininkų, nes dauguma jų yra biologiškai suderinamos ir biologiškai skaidomos išvengiant sunkių šalutinių poveikių odoje ir užtikrinant, kad vaistas per odą būtų tiekiamas saugiai. Polimerinės medžiagos, iš kurių yra gaminamos mikroadatos, yra polimetilmetakrilatas, polilaktinė rūgštis, poliglikoninė rūgštis, polivinilpirolidonas, polikaprolaktonas, polivinilo alkoholis, karboksimetilceliuliozė bei kitos. Tačiau dauguma polimerų yra per minkšti, kad įdūrimo metu adatos galėtų tinkamai prasiskverbti pro odą. Dėl šios priežasties yra naudojamos papildomos struktūrinės medžiagos, tokios kaip polietilenglikolis, amilopektinas, ciklodekstrinas, siekiant padidinti mechaninį stiprumą adatu įdūrimo metu [16].

1.2.2. Mikroadatų gamybos būdai

Individualios mažos adatėlės dešimtmečius buvo kuriamos rankomis mokslinių tyrimų tikslais, o jau 1970 metais buvo numatytas pigus būdas mikroadatų pagalba tiekti vaistus į odą. Tačiau tik 1990 metais mikroelektronikos pramonė suteikė mikroprodukcijos įrankius, reikalingus mikroadatoms, tinkamoms farmacinei rinkai, gaminti. Pirmosios mikroadatos buvo gaminamos iš silicio. Vėliau jos imtos gaminti iš įvairių medžiagų, tokių kaip metalas, polimerai, stiklas ir keramika. Taip pat buvo pradėtos gaminti įvairių formų ir dydžių mikroadatos, pritaikomoms skirtingoms reikmėms [23].

Pjovimas lazeriu. Kietos mikroadatos yra gaminamos pjaunant nerūdijantį plieną ar titano pluoštus infraraudonųjų spindulių lazeriu. Norima mikroadatų forma, geometrija ir matmenys sukuriama naudojant kompiuterinio projektavimo programas. Lazero spindulys atitinka iš anksto nustatytą adatos formą. Jos valomos karštame vandenyje ir sulenkiamos 90 laipsnių kampų vertikaliai nuo pagrindo plokštumos. Norint nuvalyti, sumažinti storį ar pagaląsti mikroadatų antgalius, jos yra elektropoliruojamos, plaunamos ir džiovinamos suspaustu oru. Šiuo metodu galima gaminti eilę skirtingų geometrijų mikroadatų arba dviejų matmenų mikroadatų eilutes [38].

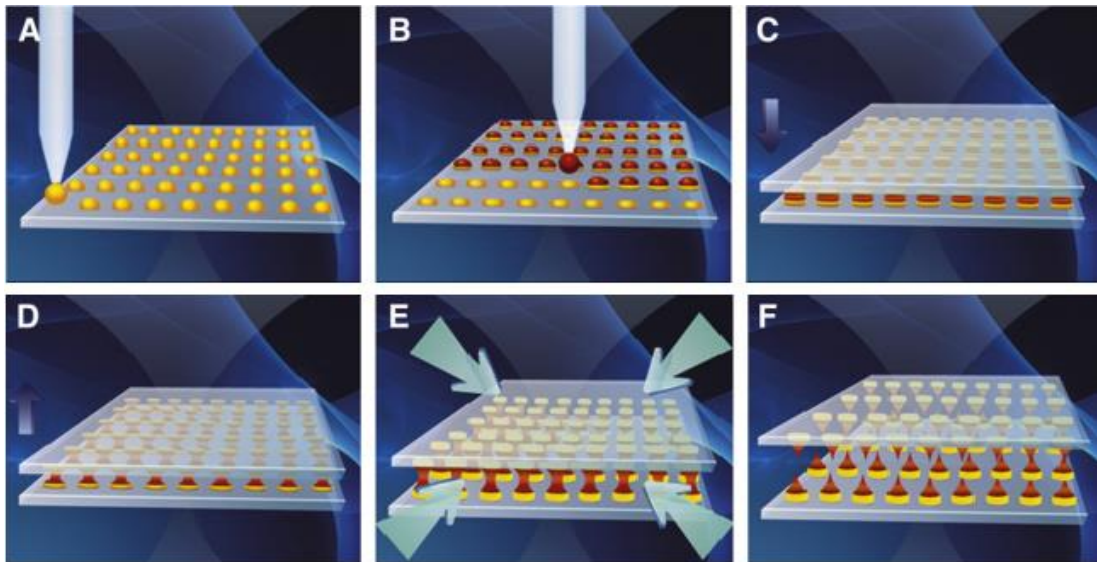


4 pav. Pjovimo lazeriu metodo principas gaminant mikroadatas, lygiagrečias pagrindu, ir mikroadatas, statmenas pagrindu. (Adaptuota pagal [38])

Mikroliejimo metodas. Tirpios mikroadatos įprastai gaminamos užpildžius iš anksto paruoštą formą skysčiu. Paprastai forma yra gaminama iš silicio plokštelės. Tuomet ji yra oksiduojama 1000 °C temperatūroje. Mikroadatų geometrija yra modeliuojama naudojant litografijos metodus, o plokštei padengti yra taikomas cheminių garų nusodinimas. Skystas polimerinis tirpalas supilamas į paruoštas formas, o tada vakuume arba centrifugoje yra pašalinamos oro tuštumos. Vėliau formos džiovinamos orkaitėje, o atvėsus mikroadatos yra išimamos. Šio metodo pranašumai yra sąlyginai paprasta bei ekonomiškai mikroadatų gamyba [38].

Lašelių pūtimo oru metodas. Kai kurie įprasti mikroadatų gamybos būdai gali sukelti vaisto neveiklumą dėl gamybos metu vartojamų ultravioletinių spindulių ir karščio. Šis metodas yra vienas iš litografijos metodų, kuriame polimerų lašeliai yra modeliuojami į mikroadatas naudojant oro pūtimą be UV spindulių ir karščio [38].

Tirpus polimeras be vaistinės medžiagos yra išpilstomas ant plokščio paviršiaus, kad būtų sudaryta dviejų sluoksnių pagrindo struktūra. Tuomet antrasis lašas, kuriame yra vaistinė medžiaga, užpilamas ant pirmojo lašo. Susiformavus lašo antrajama sluoksniui, viršutinė plokštė spaudžiama žemyn, kad atsirastų kontaktas tarp lašų. Tuomet viršutinė plokštė keliama į viršų iki iš anksto nustatyto atstumo tarp dviejų plokščių. Oro pūtimas naudojamas tam, kad būtų išpūstas vanduo iš polimerinių tirpalų ir sukietėtų lašeliai, užtikrinant tirpios mikroadatos tvirtumą. Oro pūtimas padidina lašelių formavimąsi į dvi sujungtas tirpias mikroadatas tarp dviejų plokščių. Kai mikroadatos išdžiūsta, plokštelės atskiriamos, kad susidarytu dvi tirpios mikroadatos ant abiejų plokštelių. Struktūros pagrindo storį galima kontroliuoti pagal polimero kiekį pirmame laše [21].



5 pav. Tirpstančių mikroadatų gamyba lašelių pūtimo oru metodu. A – biopolimero išpilstymas ant plokščio paviršiaus pagrindo struktūrai pagaminti; B – vaistą turinčių lašelių išleidimas ant pagrindo struktūros; C – kontakto tarp išpilstytų lašelių sudarymas leidžiant žemyn viršutinę plokštelę; D – mikroadatos ilgio reguliavimas; E – oro pūtimo sukeltas lašelių sukietėjimas, kad susiformuotų mikroadatų struktūros; F – dviejų plokščių atskyrimas, taip sukuriama mikroadatas ant viršutinės ir apatinės plokščių. (Adaptuota pagal [21])

Mikroadatų gamyba 3D spausdinimu. Tai yra ganėtinai naujas mikroadatų gamybos metodas. Pirmasis etapas yra 3D objekto projektavimas naudojant kompiuterinio projektavimo programinę įrangą (CAD). Antrajame etape suprojektuotas modelis konvertuojamas į STL failą, kad 3D forma būtų užpildoma ir supjaustoma į skaitmeninius sluoksnius. Tada STL failas perkeliama į spausdintuvą, naudojant pritaikytą programinę įrangą, ir nustatomi spausdinimo parametrai. Spausdintuvas sukuria modelį sulydydamas ar sudėdamas tinkamas medžiagas sluoksniais. Ši pažangi technologija turi daug privalumų, lyginant ją su įprastais gamybos metodais. Šis metodas yra pigesnis, galima nesunkiai gaminti sudėtingus geometrinius gaminius ir pacientui pritaikytus specialius gaminius [38].

Dengtų mikroadatų gamyba. Mikroadatos dengiamos įvairiais procesais, kurių dauguma apima jų panardinimą ar purškimą vandeniniu tirpalu, kurio klampa padidinta, kad džiovimo metu kuo daugiau vaisto liktų ant adatų. Taip pat gali būti dedama ir paviršiaus aktyvių medžiagų, norint padidinti mikroadatų paviršiaus drėkinimą. Dar gali būti dedama stabilizuojančių medžiagų, apsaugančių vaistą nuo pažeidimų džiovinant, o vėliau ir laikant iki vartojimo. Dengimas atliekamas vieną ar kelis kartus panardinant mikroadatą į didelę dangos tirpalo vonią, panardinant į mikrošulinėlius su dengimo tirpalu, kad būtų apsemta kiekviena mikroadata, ar panardinant į ploną dangos tirpalo plėvelę. Paskutiniai du metodai buvo sukurti tam, kad būtų galima geriau lokalizuoti visų mikroadatų dengimą ar tik jų galiukų, neužteršiant pagrindo.

Tam, kad mikroadata pasidengtų teisingai, reikia atsižvelgti į tam tikrus aspektus. Visų pirma, norint gauti vienodą mikroadatos paviršiaus dangą, labai svarbu kontroliuoti drėkinimą bei vaistinio tirpalo pasiskleidimą ant mikroadatos pagrindo. Didesnis klampumas ir sumažėjęs dangos tirpalo kontakto kampas su pagrindu (pavyzdžiui, pridėdam paviršiaus aktyvių medžiagų) gali pagerinti drėkinimą ir dangos storį. Antra, danga turėtų būti tirpi vandenyje ne tik tam, kad efektyviai pasidengtų

mikroadata, bet ir dėl to, kad greitai ir tolygiai ištirptų odoje. Trečia, išdžiovinta danga turi būti pakankamai mechaniškai stipri, kad tiekimo į odą metu liktų prilipusi prie mikrodatos. Ketvirta, dengiamojo tirpalo pagalbinės medžiagos ir tirpiklis turi būti saugūs vartoti žmonėms ir neturi pažeisti vaistinės medžiagos struktūros. Galiausiai, dengimo metodas turi būti suderinamas su pramoniniais farmacijos gamybos procesais [23].

1.2.3. Vaistų tiekimo mikrodatomis būdai

Vaisto tiekimui mikrodatomis į epidermį gali būti naudojami įvairūs būdai. Vienas iš jų yra pažeisti odą mikrodatomis, kad susidarytų mikroporos. Tuomet, pašalinus mikrodatas, užklijuoti pleistrą su vaistine medžiaga. Tai lemia tiesioginį vaisto tiekimo kelią į odą. Siekiant didesnio veiksmingumo, galima panaudoti ir elektrinį lauką. Antrasis būdas yra padengti mikrodatų paviršių dangą, kurioje yra vaistinė medžiaga. Tokios padengtos mikrodatos yra smeigiamos į odą, kurioje vyksta vaisto tirpimas ir atsipalaidavimas į gilesnius odos sluoksnius. Trečiasis būdas yra panardinti mikrodatas į tirpalą, kuriame yra vaistinė medžiaga, ir pebraukti jomis odą. Tokiu būdu vaistinė medžiaga yra patalpinama į odoje sudarytus įbrėžimus su mikroporomis. Taip pat galima gaminti biologiškai skaidomas mikrodatas, į jų sudėtį įtraukiant vaistinę medžiagą [39].

Skirtingai nei naudojant įprastus pleistrus, mikrodatų panaudojimui reikalinga išorinė energija, kad būtų užtikrintas efektyvus jų įsiskverbimas į odą norimame gylyje. Atliekant tai rankiniu būdu, sunku užtikrinti pastovų ir vienodą įsiskverbimo gylį bei slėgį. Tai galima kontroliuoti panaudojant specialius aplikatorius, kurie padeda įsmeigti mikrodatas į odą su minimaliu skirtumu tarp bandymų. Mikrodatos gali būti integruotos į tokį aplikatorių ir iš karto patekti į odą jį suaktyvinus arba, uždėjus jas ant odos, aplikatorius gali būti aktyvinamas ir padėti mikrodatoms persiskverbti pro raginį sluoksnį. Tokie aplikatoriai gali būti tiek vienkartiniai, tiek daugkartiniai [10].

1.2.4. Privalumai ir trūkumai

Vienas iš svarbių mikrodatų klinikinių privalumų yra tai, kad jos sukelia mažesnę skausmą negu įprastinės poodinės adatos arba jo visiškai nesukelia. Taip yra todėl, kad jos nepasiekia skausmo receptorių, kurie yra giliai dermos sluoksnyje. Skausmo intensyvumas gali priklausyti nuo mikrodatų kiekio pleistre, jų ilgio bei antgaliuko kampo ir adatos formos [33,39]. Taip pat mikrodatos yra mažiau invazinės ir dūrio vietoje sudaro nedidelį pažeidimą, lyginant su tradicine poodine injekcija, naudojama sisteminiam vaistų tiekimui. Dar vienas privalumas yra tai, kad mikrodatomis tiekti vaistą yra paprasta, todėl nereikia apmokyto personalo. Pacientas gali pats atlikti procedūrą [33]. Mikrodatų pritaikymo tyrimų sparčiai gausėja mokslo srityje. Neklinikiniais ir klinikiniais tyrimais įrodyta, kad mikrodatos geba pagerinti vaistų stabilumą ir jų tiekimo efektyvumą. Tačiau jos, kaip vaistų tiekimo priemonė, turi apribojimų. Pagrindinis iš jų yra susijęs su jų dydžiu. Dėl mažo jų dydžio, mikrodatomis galima tiekti tik ribotą kiekį vaistų. Todėl, norint tiekti dideles vaistines dozes, jų pritaikymas yra gana sunkus. Norint įveikti šį apribojimą, galima naudoti kelis mikrodatų pleistrus vienu metu arba periodiškai juos keisti [18]. Taip pat mikrodatų sudarytos poros kelia mikrobines infekcijas riziką, tačiau yra tyrimų teigiančių, kad mikrodatų padarytos poros yra mažiau pralaidžios mikrobu įsiskverbimui nei tradicinių poodinių adatų sąlygotos poros. Mikrobines infekcijas rizika gali būti sumažinama taikant aseptinius gamybos metodus arba naudojant mikrobams atsparius polimerus [33].

1.2.5. Pritaikymas

Sparčiai tobulėjant gamybos technologijoms, mikroadatų pritaikymas buvo išplėstas daugelyje sričių, tokių kaip imunobiologija, ligų diagnostika ir kosmetologija. Mikroadatos yra tiriamos norint jas pritaikyti osteoartrito gydymui. Tai yra dažniausia degeneracinė sąnarių liga ir labiausiai paplitęs artrito tipas. Mikroadatos su gliukokortikoidais buvo naudojamos žiurkių kelių osteoartritui gydyti. Po gydymo kelių sąnarių patinimas ir uždegimas stipriai sumažėjo.

Mikroadatos taip pat naudojamos ir odos ligoms gydyti, o šiuo metu tai yra viena pagrindinių jų tyrimų kryptių. Naudojant įprastus paprastos mikrostruktūros pleistrus yra pasiekiamas gana lėtas vaistinės medžiagos atpalaidavimas, o tai riboja atstatomąjį poveikį, kurį norima pasiekti greitai. Panaudojant mikroadatas, galinčias odoje sudaryti poras, galima tiekti augimo faktorius ir vaistus, užtikrinant ilgalaikį ir kontroliuojamą jų išsiskyrimą [41].

Viena iš sričių, kurioje mikroadatos yra intensyviai tyrinėjamos ir bandomos pritaikyti, yra vakcinų gamyba. Mikroadatinių vakcinų pranašumas yra tas, kad jos suteikia stipresnį vietinį imunitetą lyginant su įprastomis vakcinų injekcijomis po oda. Taip įvyksta dėl to, nes jos tiesiogiai ir greitai perduoda antigeną odoje esančioms dendritinėms ląstelėms. Vienas iš trūkumų, susijusių su įprastu vakcinų prieinamumu, yra jų būtinas sandėliavimas šaltyje ir transportavimas. Vakcinų kūrimas naudojant mikroadatas gali išsaugoti antigeninio pleistro imunogeniškumą ir sudaryti lankstenes laikymo sąlygas [18].

Mikroadatos yra pritaikomos ir hormonų tiekimui. Pavyzdžiui, atlikti moksliniai tyrimai įrodė, kad insulino tiekimas panaudojant mikroadatas veiksmingai sumažina gliukozės kiekį kraujyje. Mikroadatos taip pat tyrinėjamos ir įvairių priešvėžinių vaistų tiekimui. Pavyzdžiui, vietiskai naudojamas kremas, kurio sudėtyje yra 5-fluoruracilo, naudojamas bazaliomai gydyti. Apdorojus odą mikroadatomis, 5-fluoruracilo pralaidumas padidėjo 4,5 karto [39].

1.3. Polimerinės plėvelės

Polimerinės plėvelės – tai vaistų rezervuaras, turintis lipnumo savybių ir užtikrinantis tikslių veikimą konkrečioje odos vietoje taip pagerindamas terapinį poveikį, nes nevyksta priešsisteminis metabolizmas. Vienas iš vaistų išskyrimui kontroliuoti naudojamų metodų yra plėvelę sudarančio polimero arba kelių polimerų optimaliausias parinkimas [8,37]. Polimerai gali būti naudojami atskirai arba kartu. Svarbu, kad jie gebėtų formuoti lanksčią, ploną, skaidrią ir mechaniškai atsparią plėvelę. Vandenyje tirpūs polimerai yra hidrofiliiniai ir puikiai tinka gaminti tokiems preparatams, iš kurių vaistinė medžiaga greitai prasiskverbia pro raginį sluoksnį ir ten sudaro vaistų rezervuarą. Vandenyje netirpūs polimerai sudaro vandeniui atsparias plėveles, kurios yra labai patvarios, tačiau gali būti trapios ir nelanksčios. Tai trukdo plėvelei gerai sukibti su oda, didėja suirimo tikimybė. Šiai problemai spręsti į plėvelės sudėtį gali būti pridedama plastifikatorių arba derinama su vandenyje tirpiaisiais polimerais. Tirpikliai, naudojami polimerinėms plėvelėms formuoti, turi būti suderinami su oda. Plėvelę formuojantis polimeras turi būti gerai ištirpęs tirpiklyje. Įterpiant vaistą į polimerinę plėvelę taip pat yra svarbu atsižvelgti į tai, kad jis būtų tirpus naudojamame tirpiklyje ir nesikristalizuotų [29].

Paprastai polimerinių plėvelių sistemoje yra vaistas, pagalbinės medžiagos (pavyzdžiui, plastifikatoriai) ir tirpikliai. Todėl keli veiksniai, tokie kaip vaistų fizikinės ir cheminės savybės,

polimerų ir plasztifikatorių tipai bei koncentracijos, jų vaidmuo preparatuose ir tirpiklio išgarinimas lemia vaisto išsiskyrimo per odą greitį [37].

1.3.1. Polimerai naudojami polimerinių plėvelių gamyboje

Siekiant labiau suprasti polimerinių plėvelių sudėtį ir jos įtaką galutinei vaisto formai, toliau bus aptariami literatūros duomenimis dažnai naudojami polimerai polimerinių plėvelių gamyboje, tokie kaip Eudragit E100, polivinilo alkoholis bei karboksietilceliuliozės natrio druska.

1.3.1.1. Eudragit E 100 (EuE 100)

Eudragit E 100 (EuE 100) – tai komerciškai prieinamas farmacinis polimeras. Tai n-butylmetakrilato, 2-N,N-dimetilaminoetilmetakrilato ir metilmetakrilato kopopolimeras santykiu 1:2:1, kurio molekulinė masė lygi 47 000 g/mol [9]. EuE 100 yra bespalvė arba geltonos spalvos granulės, turinčios aminorams būdingą kvapą. Kopopolimeras tirpus metanolyje, etanolyje, izopropilo alkoholyje, etilo acetate, acetone, metileno chloride ar 1 N druskos rūgštyje, sudaro skaidrius arba šiek tiek drumstus tirpalus [28]. Šis polimeras yra plačiai naudojamas vaistų tiekimui per burną ir vietiškai. EuE 100 yra netoksiškas, neturintis dirginamojo poveikio ir yra saugus vartoti žmonėms [15]. Manoma, kad EuE 100 sluoksnis polimerinėse plėvelėse apsaugo biomolekules nuo fermentų poveikio (fermentinio skaidymo), padidina jų skverbimąsi į ląsteles dėl teigiamo dalelių krūvio bei sukelia „protonų kempinės efektą“ [9]. Protonų kempinės efektas parodo, kad dėl silpnai bazinės polimero molekulių gali įvykti endosomos plyšimas ir medžiagos atpalaidavimas ląstelėje prieš jai susiliejančiam su lizosomomis [12].

1.3.1.2. Polivinilo alkoholis (PVA)

Polivinilo alkoholis (PVA) - tai bekvapė, baltos arba kreminės spalvos granulės arba milteliai [4]. PVA yra vandenyje tirpus sintetinis polimeras, gaminamas iš polivinilacetato hidrolizės būdu. Jo produktų molekulinė masė gali būti skirtinga (nuo 20000 g/mol iki 400000 g/mol) priklausomai nuo pradinio vinilacetato polimero ilgio, hidrolizės lygio, siekiant pašalinti acetato grupes, ir nuo to, ar ji vyksta šarminėmis ar rūgštinėmis sąlygomis. PVA suteikia plėvelėms tvirtumą ir standumą [13]. Šiuo metu šis polimeras naudojamas įvairiose farmacijos srityse. Jis gali būti pritaikomas kaip emulsijų stabilizatorius, gali būti panaudojamas vietiniam veikimui bei oftalmologiniuose preparatuose. Jis taip naudojamas dirbtinėms ašaroms sukurti ir yra integruojamas į kontaktinius akių lęšius dėl geresnio sutepimo. PVA naudojamas ilgalaikio atpalaidavimo preparatams kurti bei gaminant pleistrus, kuriais vaistas tiekiamas į odą. Buvo atliktas PVA toksiškumo įvertinimas jį vartojant per burną ir nustatyta, kad jis yra saugus vartojant net ir didelius kiekius [6].

1.3.1.3. Karboksietilceliuliozės natrio druska (KMC Na)

Karboksietilceliuliozės natrio druska (KMC Na) yra vandenyje disperguojanti celiuliozės karboksietileterio natrio druska, kuri sudaro skaidrą koloidinį tirpalą. Tai higroskopinė medžiaga, kuri, esant didelei drėgmei, gali sugerti daugiau nei 50 % vandens [35]. Dėl didelio skaidrumo, gerų plėvelės formavimo savybių, didelio mechaninio stiprumo, biologinio skaidumo ir netoksiškumo KMC Na yra tinkama naudoti farmacijoje gaminant polimerines plėveles [26]. Taip pat, įvairiose biomedicinos srityse KMC Na plačiai naudojama audinių inžinerijoje, kaulų audinių inžinerijoje, žaizdų tvarstyme, sugeriančios neaustinės medžiagos gamyboje, 3D karkasų gamyboje biologiškai suderinamiems implantams, dirbtiniams organams gaminti bei ekstraląstelinės polimerinės matricos imitacijų pagaminimui. Per pastaruosiuosius metus KMC Na pagrindu pagaminti hidrogeliai, plėvelės

ar kiti preparatai sulaukė didelio susidomėjimo farmaciniais tikslais, ypač vaistų tiekime bei stabilizavime [30].

1.3.2. Plastifikatoriai naudojami polimerinių plėvelių gamyboje

Plastifikatoriai – tai cheminės medžiagos, kurios dedamos į polimerines medžiagas siekiant padidinti jų lankstumą modifikuojant mechanines savybes, kad būtų išvengiama plėvelių įtrūkimų ir nusilupimo. Jie taip pat sumažina polimero stiklėjimo temperatūrą [34]. Stiklėjimo temperatūra – tai temperatūra, kuriai esant polimeras pereina iš kietos ir stiklinės būsenos į minkštesnę, dažnai lankstesnę ar klampią būseną [44]. Plastifikatoriai, įterpti į polimerinę sistemą, gali padidinti laisvą tūrį tarp polimero grandinių. Dėl šio efekto grandinės segmentai gali laisviau judėti ir sukurti vienas kito atžvilgiu [24].

1.3.2.1. Propilenglikolis (PG)

Tai alifatinis alkoholis, kuris yra tirštas, bekvapis, bespalvis skystis, sugeriantis vandenį. Ore jis gali egzistuoti garų pavidalu, tačiau tam jis turi būti kaitinamas arba stipriai purtomas. PG naudojamas chemijos, maisto ir farmacijos pramonėje. Maisto ir vaistų administracija klasifikavo PG kaip priedą, kuris įprastai pripažįstamas kaip saugus naudoti maiste. Jis naudojamas papildomam vandeniui sugerti ir tam tikrų vaistų, kosmetikos ar maisto produktų drėgmei palaikyti. PG naudojamas vandeninio pagrindo plėvelių formavimui, norint padidinti medžiagos plastiškumą [17].

1.3.2.2. Acetiltributylcitratas (ATBC)

Tai biologiškai skaidi medžiaga, susidaranti esterinant citrinų rūgštį [20]. ATBC yra netoksiškas, bekvapis ir saugus plastifikatorius, pasižymintis puikiu atsparumu karščiui, šalčiui, vandeniui bei šviesai. Jis tinka naudoti gaminant maisto pakuotes, vaikiškus žaislus, farmacinius produktus bei kitose srityse. ATBC keičia polimero struktūrą taip, kad plastifikuota medžiaga būtų elastinga bei atsparesnė smūgiams [42].

1.4. Dekspantenolis

Dekspantenolis yra alkoholinis D-pantoteno rūgšties analogas. Jis naudojamas tiek užtikrinant sveiko epitelio funkcijas, tiek siekiant išvengti vitaminų trūkumo pacientams, kuriems taikoma parenterinė mityba. Dekspantenolis yra tirpus vandenyje ir alkoholyje, tačiau netirpsta riebaluose ir aliejaus pagrindu pagamintose medžiagose [43]. Įvairios medicininės ir kosmetinės intervencijos, tokios kaip, pavyzdžiui, gydymas lazeriu ar tatuiruotės, gali sąlygoti paviršinių žaizdų atsiradimą. Tai turi įtakos epidermio vientisumui ir reikalauja specialios žaizdų priežiūros, kad būtų užtikrinamas tinkamas pažeistos odos gijimo procesas. Junginiai, naudojami vietiskai, užtikrinantys tris žaizdų gijimo fazes (uždegiminę, proliferacijos bei remodeliavimo) laikomi ypač naudingais gydant paviršines žaizdas. Toks junginys yra ir dekspantenolis, veikiantis visose trijose žaizdų gijimo fazėse.

Dekspantenolis, naudojamas lokaliai, yra gerai absorbuojamas ir greitai paverčiamas pantoteno rūgštimi [14]. Ši rūgštis yra kofermento A komponentas, kuris veikia kaip kofaktorius įvairiose fermentų katalizuojamose reakcijose, kurios yra svarbios angliavandenių, riebalų rūgščių, baltymų bei steroidinių hormonų metabolizme. Pantoteno rūgštis yra būtina normaliai epitelio funkcijai palaikyti. Vietinis dekspantenolio, stabilaus alkoholinio pantoteno rūgšties analogo, naudojimas pagrįstas jo gera skvarba į odą bei didelėmis vietinėmis koncentracijomis. Jis gerina odos raginio sluoksnio drėkinimą, mažina transepiderminį vandens netekimą ir palaiko odos švelnumą bei

elastingumą. Taip pat, tiriant dekspantenolio poveikį tiek *in vitro*, tiek *in vivo*, buvo pastebėtas fibroblastų proliferacijos suaktyvėjimas, kuris sąlygoja greitesnę epitelio regeneraciją [11].

1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Vaistinių medžiagų tiekimas į odą panaudojant mikrodatas sukelia mažesnę arba nesukelia jokio skausmo pacientui bei pasižymi paprastu naudojimo būdu. Mikrodatos gali būti klasifikuojamos tiek pagal vaisto patekimo į odą būdą (tuščiavidurės, kietos, tirpios, dengtos, hidrogelinės), tiek pagal jų struktūrą (ne plokštuminės bei plokštuminės), tiek pagal medžiagas, naudojamas joms gaminti (neorganinės, metalas, polimerinės). Jų gamyba apima daugybę metodų, tokių kaip pjovimas lazeriu, mikroliejimas ir kiti. Mikrodatų gamybai pritaikomi ir inovatyvūs metodai, tokie kaip 3D spausdinimas. Polimerinės plėvelės – tai farmacinė vaisto forma, pasižyminti tiksliu lokaliu poveikiu bei paprastu naudojimu. Į jas galima įterpti įvairius vaistus, tokius kaip, pavyzdžiui, dekspantenolis, kuris yra alkoholinis D-pantoteno rūgšties analogas. Jis vartojamas epitelio normaliai funkcijai palaikyti arba atstaiyti po pažeidimo. Galima pritaikyti mikrodatas dekspantenolio tiekimui į odą iš polimerinių plėvelių.

2. Medžiagos ir tyrimo metodai

2.1. Tyrimų objektas: dvisluoksnės polimerinės plėvelės ir jų dengimas ant mikroadatų.

2.2. Tyrimo metu naudotos medžiagos

Išgrynintas vanduo (LSMU laboratorija);

Polivinilo alkoholis (PVA), (EMPROVE, Vokietija);

Karboksimetilceliuliozės natrio druska (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);

Eudragit E100 (Evonik Röhm GmbH, Vokietija);

Propilenglikolis (Carl Roth GmbH+Co. KG, Vokietija);

Dekspantenolis (BASF, Vokietija).

2.3. Tyrimo metu naudota įranga

Elektroninės svarstyklės PBS/PBJ 4200-2M (Kern & Sohn GmbH, Vokietija);

Analitinės elektroninės svarstyklės – SBC 31 (Scaltec Instruments Heiligenstadt, Vokietija);

pH metras 766 Calimatic (Knick Elektronische Meßgeräte GmbH & Co, Vokietija);

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

Termostatas (GFL3032, Vokietija);

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

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

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

Automatinės pipetės (Transferpette, Vokietija);

Eppendorf tipo mėgintuvėliai (Eppendorf Austria GmbH);

Pratakios Franz tipo difuzinės celės su cirkuliacine vandens vonele Grant GD120 (Grant Instruments Ltd.,UK), peristaltiniu siurbliu (Masterflex L/S) ir daugiakanale siurblio galva (Cole-Parmer Instrument Co., JAV);

Mikroadatos;

Skaitmeninis mikrometras (BGS Technic KG, Vokietija);

Membraniniai filtrai (Chromafil®Xtra PA-20/13);

Ultragarso vonelė Bandelin Sonorex Digitec (DT 156, Bandelin electronic GmbH & Co. KG, Vokietija).

2.4. Tyrime naudoti metodai

2.4.1. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių gamyba ir optimalios sudėties paieška

Gaminamos dviejų sluoksnių polimerinės plėvelės, kurių apatinį (dengiantį *Petri* lėkštelės paviršių) sudaro hidrofilinis, o viršutinį (liejamą ant jau susiformavusio hidrofiliinio) – hidrofobinis sluoksniai. Hidrofilinis plėvelės sluoksnis ruošiamas išliejant polimerų PVA, KMC Na tirpalus bei plastifikatorių PG į *Petri* lėkštelę ir paliekant 24 valandoms džiuoti 40 °C temperatūroje termostate. Norint pagaminti polimerų tirpalus plėvelės formavimui, šie ruošiami toliau pateikta seka: PVA tirpalas ruošiamas maišant 0,312 g PVA su 49,687 ml išgryninto vandens 90 °C temperatūroje ant magnetinės maišyklės. KMC Na tirpalas ruošiamas maišant 0,937 g KMC Na su 40,062 g išgryninto vandens 60 °C temperatūroje ant magnetinės maišyklės. Tirpalams atvėsus iki kambario temperatūros, jie supilami į *Petri* lėkštelę vienos po kito, o tuomet įpilamas plastifikatorius PG (2 g).

Norint pagaminti hidrofobinio plėvelės sluoksnio EuE 100 tirpalą, atsveriamą 0,625 g EuE 100 ir ištirpinama 49,375 ml 96 % etanolio kambario temperatūroje maišant magnetine maišykle. Toks pagamintas tirpalas yra liejamas ant jau susiformavusio hidrofiliinio sluoksnio (praėjus 24 valandoms po jo įpilimo į *Petri* lėkštelę) ir paliekamas 24 valandas džiuoti kambario temperatūroje.

Norint pasirinkti optimalią plėvelės sudėtį, kad būtų suformuojama elastinga, lengvai atsikabinanti nuo *Petri* lėkštelės ir pakankamai lipni plėvelė, gaminamos skirtingų sudėčių plėvelės su skirtingais plastifikatoriaus kiekiais.

Norint į plėvelę įterpti vaistinę medžiagą (dekspantenolį), šis tiesiogiai įnešamas į *Petri* lėkštelę formuojant hidrofobinį sluoksnį su polimeru EuE 100. Įnešamos skirtingos dekspantenolio koncentracijos: 5 %, 7 % ir 10 % ir tiramos plėvelių savybės norint išsiaiškinti kaip vaistinė medžiaga jas keičia ir ar jų pokytis yra tinkamas tolimesniems tyrimams. Norint įterpti 10 % dekspantenolio į plėvelę, formuojamą *Petri* lėkštelėje, kurios plotas 21,23 cm², yra nešama 1000 µg (100 mg) vaisto. Tolimesniems tyrimams naudojamos 1,77 cm² išpjovos iš polimerinių plėvelių, kuriose vaisto kiekis yra 8337 µg (8,337 mg).

2.4.2. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių džiuavimo trukmės nustatymas

Ant hidrofiliinio plėvelės sluoksnio *Petri* lėkštelėje užpylus hidrofobinį, sudarytą iš polimero EuE 100, ištirpinto etanolyje, stebimas jų svorio kitimas po 30, 60, 90 ir 120 min kambario temperatūroje elektroninėmis analitinėmis svarstyklėmis. Po 24 valandų nustatomas galutinis išdžiūvusios plėvelės svoris.

Įterpus 5 %, 7 % ir 10 % dekspantenolį į polimerines plėveles, taip pat stebimas jų svorio kitimas po 30, 60, 90 ir 120 min kambario temperatūroje. Po 24 valandų įvertinamas išdžiūvusios plėvelės svoris.

2.4.3. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių storio nustatymas

Iš suformuotų dvisluoksnių polimerinių plėvelių metaliniu įrankiu išpjaunami centriniai apskritimai, kurių plotis yra 1,77 cm². Tada, panaudojant skaitmeninį mikrometrą, išmatuojami centrinių taškų storiai.

2.4.4. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių masės nustatymas

Iš suformuotų dvisluoksnių polimerinių plėvelių išpjunami $1,77 \text{ cm}^2$ ploto centriniai apskritimai naudojant metalinį įrankį. Jie sveriami elektroninėmis analitinėmis svarstyklėmis ir nustatoma jų masė.

2.4.5. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių tirpumo nustatymas

Tirpumo tyrimas atliekamas naudojant $1,77 \text{ cm}^2$ ploto centrinius apskritimus, kurie išpjunami iš dvisluoksnių polimerinių plėvelių metaliniu įrankiu. Tada jie tirpinami cheminėse stiklinėse 100 ml išgryninto vandens. Stebima per kiek laiko plėvelė ištirpsta bei fiksuojamas laikas. Viršutinis (hidrofobinis) plėvelės sluoksnis nėra tirpus vandenyje ir iškrenta baltomis nuosėdomis. Todėl plėvelės ištirpimo laikas fiksuojamas tada, kai nebelieka jokių apatinio (hidrofilinio) sluoksnio vizualiai matomų atplaišų.

2.4.6. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių pH nustatymas

pH nustatymas atliekamas cheminėje stiklinėje 100 ml išgryninto vandens ištirpinus $1,77 \text{ cm}^2$ ploto centrinius apskritimus, kurie išpjunami iš dvisluoksnių polimerinių plėvelių metaliniu įrankiu. Tyrimas atliekamas kambario temperatūroje.

2.4.7. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių likusios drėgmės nustatymas

Dvisluoksnių plėvelių likęs drėgmės kiekis nustatomas išliejant hidrofobinį sluoksnį ant hidrofilinio ir po 24 valandų joms visiškai išdžiūvus. Tyrimas atliekamas drėgnomačiu, į kurį įdedami $1,77 \text{ cm}^2$ ploto centriniai apskritimai, išpjauti iš dvisluoksnių polimerinių plėvelių metaliniu įrankiu. Temperatūra, kurioje atliekamas tyrimas, yra $90 \text{ }^\circ\text{C}$. Centriniai apskritimai kaitinami iki nekintančios masės ir likęs drėgmės kiekis išreiškiamas procentais.

2.4.8. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių lipnumo nustatymas

Dvisluoksnės polimerinės plėvelės sluoksnių lipnumo tyrimas atliekamas tekstūros analizatoriumi. Matuojamas dvisluoksnės polimerinės plėvelės viršutinio ir apatinio sluoksnio lipnumas trijuose taškuose. Išmatuojama lipnumo jėga, kuri yra reikalinga tam, kad analizatoriaus zondas atliptų nuo plėvelės. Analizatoriaus zondas iki polimerinės plėvelės juda $0,5 \text{ mm/s}$ greičiu, o jo kontaktas prisilietus prie plėvelės trunka 10 s. Po kontakto analizatoriaus zondas nuo plėvelės kyla 1 mm/s greičiu, o į pradinę padėtį sugrįžta $0,5 \text{ mm/s}$ greičiu. Tyrimas yra atliekamas kambario temperatūroje, naudojant polimerinę plėvelę, išimtą iš *Petri* lėkštelės.

2.4.9. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių plyšimo ir nueito atstumo iki plyšimo taško nustatymas

Tyrimai atliekami tekstūros analizatoriumi. Plėvelių plyšimo tyrimo metu nustatoma plyšimo jėga, kuri yra reikalinga tam, kad plėvelė suplyštų (būtų mechaniškai pažeista) bei nustatomas atstumas iki to plyšimo taško. Plyšimo jėga matuojama tuomet, kai analizatoriaus zondas priliečia plėvelę judėdamas pastoviu 1 mm/s greičiu. Jo maksimalus nueitas kelias yra 30 mm. Matavimai atliekami kambario temperatūroje.

2.4.10. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių su dekspantenoliu atranka

Ištyrus dvisluoksnes polimerines plėveles ir jų savybes su skirtingomis dekspantenolio koncentracijomis (5 %, 7 % ir 10 %), atsirenkama geriausiai suformuota plėvelė, tinkama tolimesniems tyrimams, pagal didžiausią drėgmės kiekį; pagal didžiausią viršutinio sluoksnio lipnumą, suteikiantį geresnę polimerinės plėvelės sukibimą su oda; pagal didžiausią apatinio sluoksnio lipnumą, užtikrinantį plėvelės sukibimą su mikroadatomis; pagal didžiausią plyšimo jėgą, reikalingą plėvelei suplėšyti.

2.4.11. Polimerinių tirpalų su dekspantenoliu skvarbos į odą nustatymas ultra efektyviaja skysčių chromatografija

Tyrimui atlikti naudojama baltaodžių žmonių pilvo arba krūtinės oda, gauta iš Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos klinikos. Prieš tyrimą mėginiai laikomi - 20 °C temperatūroje. Odos mėginiai ruošiami tyrėjo gavus Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimą (2016-07-14 Nr. BE 2-41) (žr. 1 priedą).

Atšildžius odą kambario temperatūroje, iš jos yra iškerpami 1,77 cm² pločio odos gabalėliai. Tada oda yra pažeidžiama skirtingų aukščių ir pločių mikroadatomis: 400 μm aukščio ir 200 μm pločio prie pagrindo; 600 μm aukščio ir 200 μm pločio prie pagrindo bei 800 μm aukščio ir 400 μm pločio prie pagrindo. Pažeidimas atliekamas mikroadatas spaudžiant į odą piršto jėga. Ant pažeistos odos yra lašinami polimeriniai tirpalai su 10 % dekspantenoliu (lašinamo tirpalo tūris – 100 μl (0,09 g)). Kaip kontrolė yra naudojama mikroadatų nepažeista oda, ant kurios lašinamas polimerinis tirpalas su 10 % dekspantenoliu.

Atskiri odos gabalėliai talpinami į *Petri* lėkšteles ir uždengiami dangteliais, kad būtų išvengta perdžiūvimo. Lėkštelės laikomos 4 valandas 32 °C temperatūroje termostate, kad būtų imituojama natūrali žmogaus kūno temperatūra. Praėjus 4 valandoms, odos gabalėliai ištraukiami iš termostato, nuplaunami vandeniu ir nusausinami. Tuomet vykdomas odos sluoksnių (epidermio ir dermos) atskyrimas. Atskyrimas vykdomas ant odos gabalėlių paviršiaus keletą sekundžių laikant įkaitintą (60 °C temperatūros) metalinį įrankį. Viršutinis odos sluoksnis – epidermis – atšoka ir atskiriamas nuo dermos pincetu. Atskirti sluoksniai patalpinami į atskirus ependorfinius mėgintuvėlius ir užpilami 1 ml metanolio. Tada 30 min vykdoma mėginių ekstrakcija ultragarso vonelėje. Įvykdžius ekstrakciją, atliekama mėginių filtracija per membraninius filtrus, o filtratai perkeliama į chromatografinius buteliukus.

Deksapantenolio skvarbos į odą iš polimerinių tirpalų tyrimas atliekamas ultra efektyvios skysčių chromatografijos metodu, kuris yra validuotas Europos Farmakopėjoje. Metodo parametrai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Ultra efektyvios skysčių chromatografijos nustatymai dekspantenolio skvarbai į odą išmatuoti

Kolonėlė	ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1 x 50 mm
Mobili fazė	A – 0,1 % vandeninis TFA tirpalas (92 %) D – metanolis (8 %) [izokratas]
Analizės trukmė	3 min
Mėginio temperatūra	15 °C
Kolonėlės temperatūra	25 °C
Tėkmės greitis	0,6 ml/min
Injekavimo tūris	1 μl
Bangos ilgis	λ = 200 nm
Sulaikymo trukmė	t _R = 1,209 min
Kalibracinio grafiko ribos	8-256 μg/ml

2.4.12. Dekspantenolio atpalaidavimo iš dvisluoksnių polimerinių plėvelių *in vitro* nustatymas

Norint nustatyti ar dekspantenolis atsipalaiduoja iš suformuotos dvisluoksnės polimerinės plėvelės hidrofobinio sluoksnio, atliekamas jo atpalaidavimo *in vitro* tyrimas naudojant Franz tipo difuzines celes. Difuzijos plotas – 1,77 cm², akceptorinė terpė – 40 ml išgryninto vandens, o difuzinė membrana – PVDF su 0,45 μm skersmens poromis. Tyrimas atliekamas 32 °C temperatūroje, kad būtų imituojama natūrali žmogaus odos temperatūra. Akceptorinės terpės mėginiai imami praėjus 30, 60, 120, 180 ir 300 min nuo tyrimo pradžios. Tuomet jie yra filtruojami pro membraninius filtrus. Filtratai perkeliama į chromatografinius buteliukus ir atliekama ultra efektyvioji skysčio chromatografija pagal 1 lentelėje nurodytus parametrus.

2.4.13. Mikroadatų dengimas dvisluoksnėmis polimerinėmis plėvelėmis su dekspantenoliu ir jo skvarbos į odą *ex vivo* nustatymas

Mikroadatų padengimas dvisluoksne polimerine plėvele su dekspantenoliu. Pirmasis sluoksnis, dengiamas ant mikroadatų yra hidrofilinis (išlietas naudojant polimeus PVA, KMC Na ir plastifikatorių PG). Ant mikroadatų pagrindo lašinama 100 μl (0,09 g) polimerinio tirpalo ir paliekama džiūti 24 valandas termostate, 40 °C temperatūroje. Po pirmojo (hidrofilinio) sluoksnio išdžiūvimo, ant mikroadatų lašinamas hidrofobinio plėvelės sluoksnio polimerinis tirpalas (formuojamas iš polimero EuE 100) su 10 % dekspantenoliu, kurio tūris taip pat 100 μl (0,09 g). Po užlašino mikroadatos paliekamos džiūti 24 valandas kambario temperatūroje. Mikroadatų plotas yra 0,49 cm².

Dekspantenolio skvarbos į odą *ex vivo* tyrimas. Padengus mikroadatas hidrofiliniu ir hidrofobiniu (su vaistine medžiaga) sluoksniais, jos yra įsmeigiamos į odą, paruoštą pagal 2.4.11. skyrelyje aprašytą metodiką. Tada odos mėginiai su įsmeigtomis mikroadatomis paliekami 24 valandas termostate, 32 °C temperatūroje, norint imituoti natūralią žmogaus kūno temperatūrą. Praėjus nustatytam laikui, mikroadatos yra ištraukiamos iš odos, o odos mėginiai apdorojami pagal 2.4.11. skyrelyje aprašytą metodiką bei supilstomi į chromatografinius buteliukus. Tuomet atliekama ultra

efektyvioji skysčių chromatografija norint įvertinti dekspantenolio skvarbą į odą, pažeistą mikroadatomis.

2.4.14. Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atliekama naudojant Microsoft Office Excel 365 (Microsoft, JAV) ir IBM SPSS Statistic 26 (IBM, JAV) programas. Statistiniam rezultatų lyginimui naudojamas Stjudento t-testas. Vertinami kiekvieno eksperimento mažiausiai trijų pakartojimų vidurkiai su standartiniais nuokrypiais. Duomenys laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

3. Tyrimų rezultatai ir aptarimas

3.1. Tyrimų rezultatai

3.1.1. Polimerinių plėvelių sudėčių atranka

Eksperimento planavimo metu buvo siekta suformuoti dvisluoksnes polimerines plėveles, pasižyminčias mechaniniu tvirtumu ir lankstumu. Šiam tikslui pasiekti buvo formuojamos plėvelės, sudarytos iš šių polimerų: PVA, KMC Na ir EuE 100.

PVA ir KMC Na pagalba formuojamas hidrofilinis dvisluoksnių polimerinių plėvelių sluoksnis, pilamas ant *Petri* lėkštelės paviršiaus. PVA suteikia mechaninį tvirtumą, o KMC Na – lankstumą. Toks plėvelės formavimas panaudojant tik polimerus leido suformuoti plėvelę, kuri buvo vientisa, tvirta, tačiau jai trūko elastingumo ir drėgmės. Tokią plėvelę būtų sunku naudoti ant odos, nes ji sunkiai priliptų ir galėtų lengvai nukristi. Dėl šio trūkumo elastingumo didinimui, buvo naudotas plastifikatorius PG. Jis padėjo suformuoti hidrofilinį plėvelės sluoksnį, turintį pakankamai lipnumo ir drėgmės, kad plėvelė laikytųsi ant odos ir nekristų.

Hidrofobiniam dvisluoksnes polimerinės plėvelės sluoksniui formuoti buvo naudojamas EuE 100 polimeras. Jo sluoksnis apsaugo molekules nuo fermentinio skaidymo bei padidina jų skverbimąsi į ląsteles. Elastingumui didinti buvo dedamas plastifikatorius acetiltributilcitratas (ATBC) (žr. 2 lent.). Tačiau eksperimentinio darbo metu nustatyta, kad plastifikatoriaus pridėjimas sąlygoja polimerinės plėvelės tūsumą bei didelį lipnumą. Tai trukdo plėvelės atkabinimui nuo *Petri* lėkštelės, sąlygojant plėvelės deformavimą ir plyšimą. Taip pat, pridėjus šio plastifikatoriaus, plėvelės neišdžiūdavo per 24 valandas nuo sluoksnio užpylimo. Po 24 valandų jos dar būdavo drėgnos ir netinkamos išimti iš lėkštelės, nes klampi masė tįsdavo ir deformuodavo plėvelę. Kadangi plėvelės formavimui yra svarbus ir jos pagaminimo laikas, kurį siekiama sumažinti, nuspręsta hidrofobinį sluoksnį gaminti nenaudojant plastifikatorius, nes EuE 100 suteikia pakankamą elastingumą.

Hidrofilinis plėvelės sluoksnis gamintas polimerų santykiu 1:3 (PVA:KMC Na), o santykis tarp polimerų mišinio ir plastifikatorius – 1:20 (polimerų santykis:PG) (žr. 3 lent.). Hidrofobinis plėvelės sluoksnis gamintas naudojant tik vieną polimerą – EuE100, o jo santykis su hidrofilinio plėvelės sluoksnio polimerais buvo 1:1. Toks polimerų santykis gaminant plėveles leido suformuoti plėvelę, kuri lengvai atsikabino nuo *Petri* lėkštelės paviršiaus, buvo pakankamai lipni ją uždėti ir laikyti ant odos paviršiaus, elastinga bei visiškai susiformuodavo per 48 valandas, supilant abu sluoksnius (hidrofilinį ir hidrofobinį).

2 lentelė. Hidrofobinio polimerinės plėvelės sluoksnio formavimas

Kompozicijos numeris	EuE 100 kiekis, g	ATBC kiekis, g	EuE 100:ATBC santykis	Išvaizda
1.	0,1	0	1:0	Tąsi, sunkiai atkabinama nuo <i>Petri</i> lėkštelės kraštų
2.	0,1	0,025	4:1	Labai tąsi, atkabinimo metu deformuojanti plėvelę
3.	0,1	0,05	2:1	Labai tąsi, atkabinimo metu deformuojanti ir plėšianti plėvelę
4.	0,1	0,075	3:1	Labai tąsi, atkabinimo metu deformuojanti ir plėšianti plėvelę
5.	0,1	0,1	1:1	Labai tąsi, atkabinimo metu deformuojanti ir plėšianti plėvelę

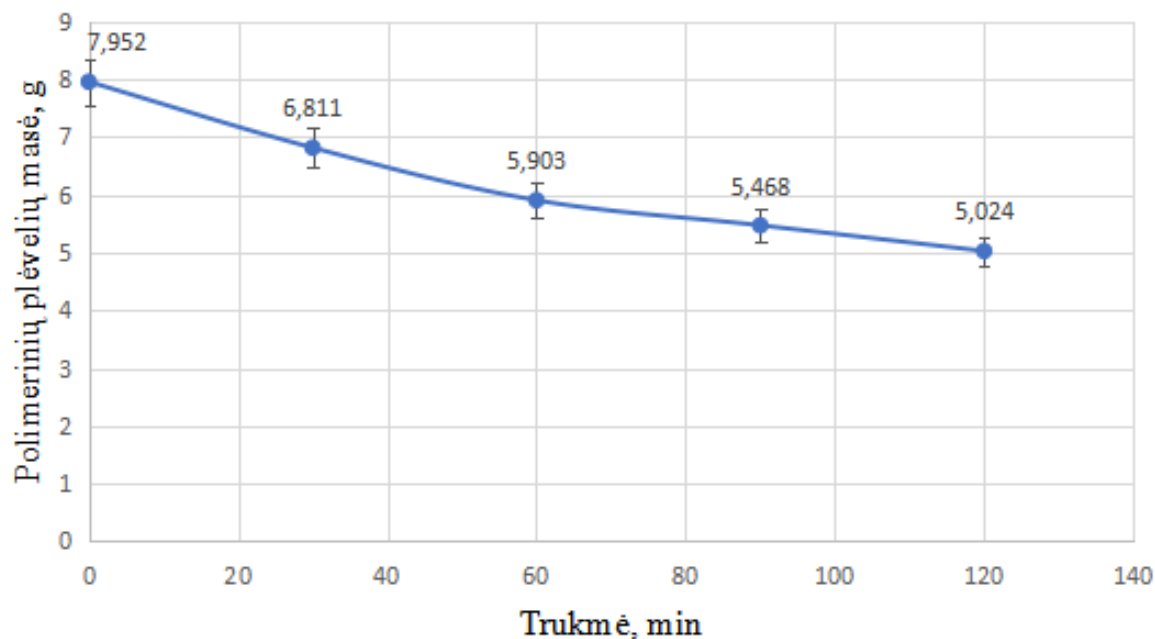
3 lentelė. Hidrofilinio polimerinės plėvelės sluoksnio formavimas

PVA kiekis, g	KMC Na kiekis, g	Polimerų santykis
0,025	0,075	1:3

3.1.2. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių džiūvimo trukmė

Džiūvimo trukmė formuojant plėveles yra svarbus kriterijus, nes greitas jų džiūvimas užtikrina efektyvią gamybą per trumpesnę laiką. Siekiama, kad susiformavusios plėvelės svoris po tam tikro laiko tarpo nebekistų. Tai reikštų, kad plėvelė yra visiškai išdžiūvusi. Buvo stebimas polimerinių plėvelių (be vaistinės medžiagos) svoris joms džiūvant (žr. 6 pav.). Didžiausias svorio kritimas buvo per pirmąsias dvi valandas. Praėjus 24 valandoms, polimerinių plėvelių svoris nebekito, jos buvo visiškai išdžiūvusios. Jų svorio vidurkis buvo $1,635 \pm 0,03$ g.

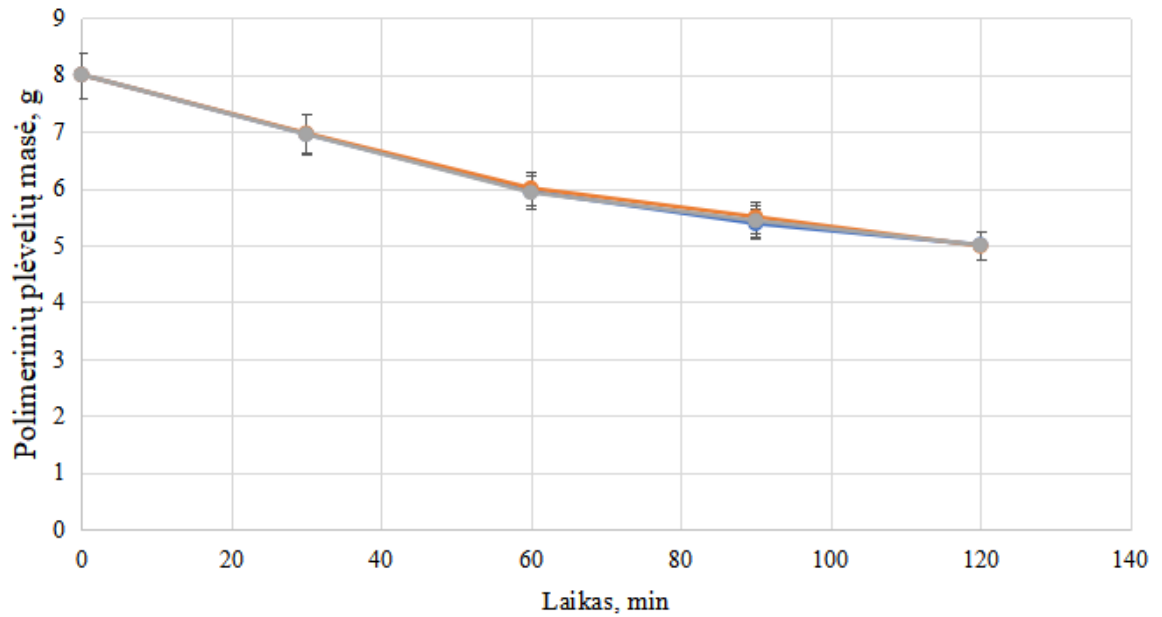
Polimerinių plėvelių svorio kitimas džiūvimo metu



6 pav. Polimerinių plėvelių svorio kitimo džiūvimo metu rezultatai

Stebėtas ir dvisluoksnių polimerinių plėvelių su 5 %, 7 % ir 10 % dekspantenoliu džiūvimas (žr. 7 pav.). Didžiausias svorio pokytis įvyko taip pat per pirmąsias dvi valandas. Praėjus 24 valandoms, dvisluoksnių polimerinių plėvelių su vaistine medžiaga svoris nebekito, jos buvo visiškai išdžiūvusios. Plėvelių su 5 % dekspantenoliu svorio vidurkis po 24 valandų buvo $1,655 \pm 0,041$ g. Plėvelių su 7 % dekspantenoliu svorio vidurkis po 24 valandų buvo $1,687 \pm 0,033$ g. Plėvelių su 10 % dekspantenoliu svorio vidurkis po 24 valandų buvo $1,688 \pm 0,040$ g.

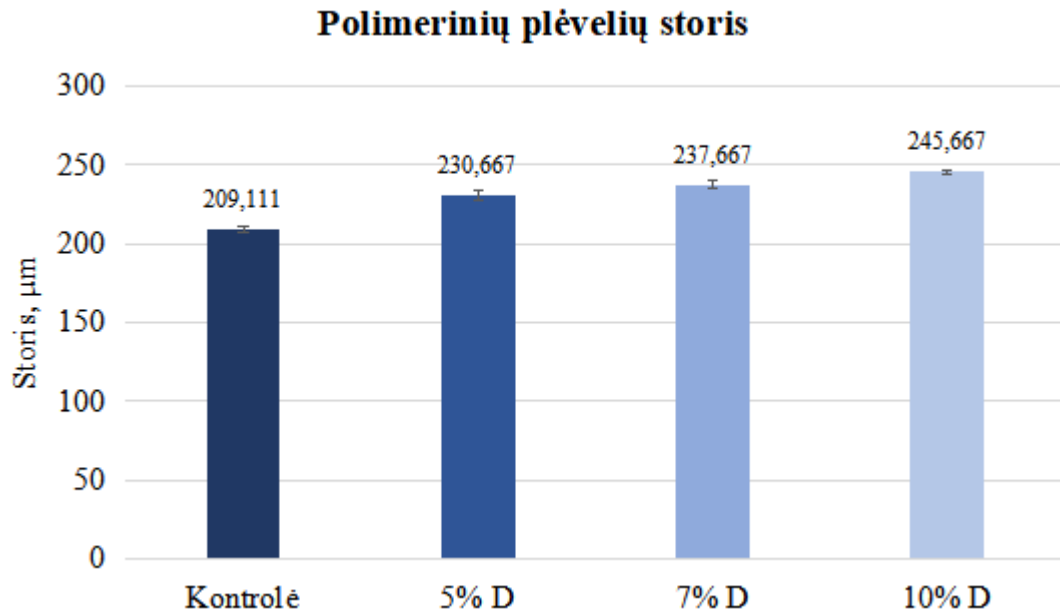
Polimerinių plėvelių svorio kitimas džiūvimo metu



7 pav. Polimerinių plėvelių su dekspantenoliu svorio kitimo džiūvimo metu rezultatai. Mėlyna linija – polimerinės plėvelės su 5 % dekspantenoliu; oranžinė linija – polimerinės plėvelės su 7 % dekspantenoliu; pilka linija – polimerinės plėvelės su 10 % dekspantenoliu

3.1.3. Dvisluoksnių polimerinių plėvelių storio nustatymas

Plėvelėms visiškai išdžiūvus, nustatytas kontrolinių dvisluoksnių polimerinių plėvelių bei plėvelių, į kurias įterptas skirtingas vaistinės medžiagos kiekis, storis skaitmeniniu mikrometru (žr. 8 pav.). Dvisluoksnių 1,77 cm² polimerinių plėvelių be vaistinės medžiagos (kontrolinių) vidutinis storis buvo 209,111 ± 2,315 μm. Polimerinių plėvelių su 5 % dekspantenolio nustatytas vidutinis storis buvo 230,667 ± 2,693 μm. Polimerinių plėvelių su 7 % dekspantenolio nustatytas vidutinis storis buvo 237,667 ± 2,121 μm. Polimerinių plėvelių su 10 % dekspantenolio nustatytas vidutinis storis buvo 245,667 ± 1,581 μm. Didinant vaistinės medžiagos (dekspantenolio) koncentraciją plėvelėse, jų storis atitinkamai didėjo.

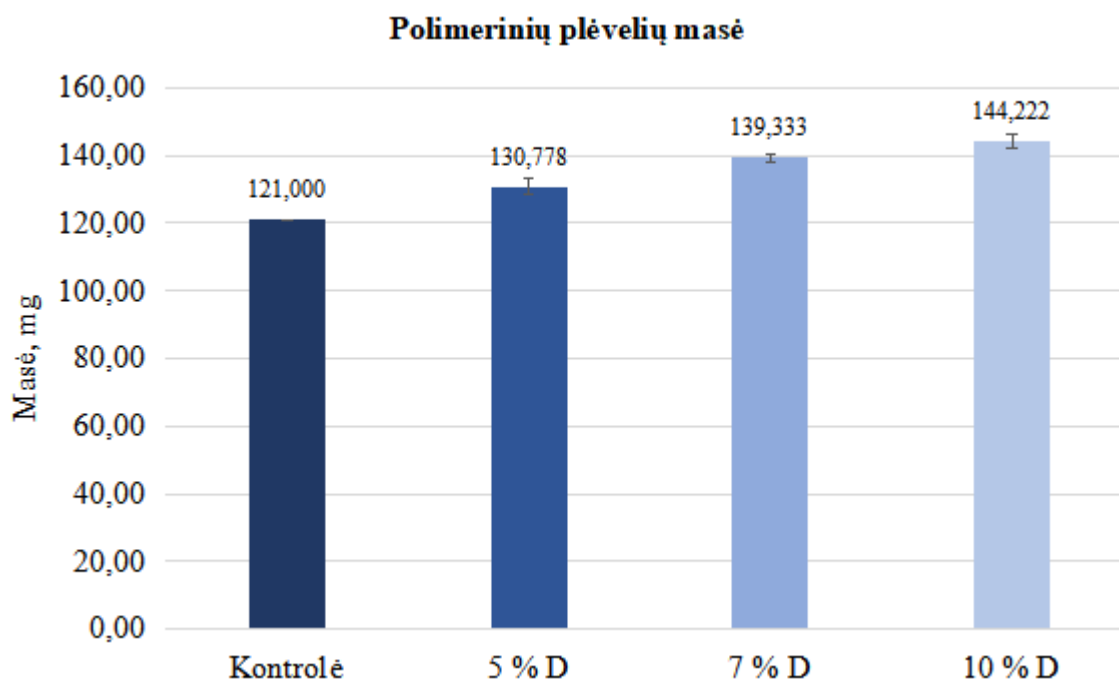


8 pav. Polimerinių plėvelių storio rezultatai. D – dekspantenolis

Lyginant kontrolinę plėvelę (be dekspantenolio) su plėvelėmis su 5 %, 7 % ir 10 % dekspantenoliu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

3.1.4. Dvisluksnių polimerinių plėvelių masės nustatymas

Plėvelėms visiškai išdžiūvus, nustatyta kontrolinių dvisluksnių polimerinių plėvelių bei plėvelių, į kurias įterptas skirtingas vaistinės medžiagos kiekis, masė (žr. 9 pav.). Dvisluksnių $1,77 \text{ cm}^2$ polimerinių plėvelių be vaistinės medžiagos (kontrolinių) vidutinė masė buvo $121,000 \pm 1,764 \text{ mg}$. Polimerinių plėvelių su 5 % dekspantenolio nustatytas vidutinis storis buvo $130,778 \pm 2,539 \text{ mg}$. Polimerinių plėvelių su 7 % dekspantenolio nustatytas vidutinis storis buvo $139,333 \pm 1,323 \text{ mg}$. Polimerinių plėvelių su 10 % dekspantenolio nustatytas vidutinis storis buvo $144,222 \pm 2,108 \text{ mg}$. Tyrimo rezultatai parodė, kad didėjant dekspantenolio koncentracijai plėvelėse, didėja ir jų vidutinė masė.

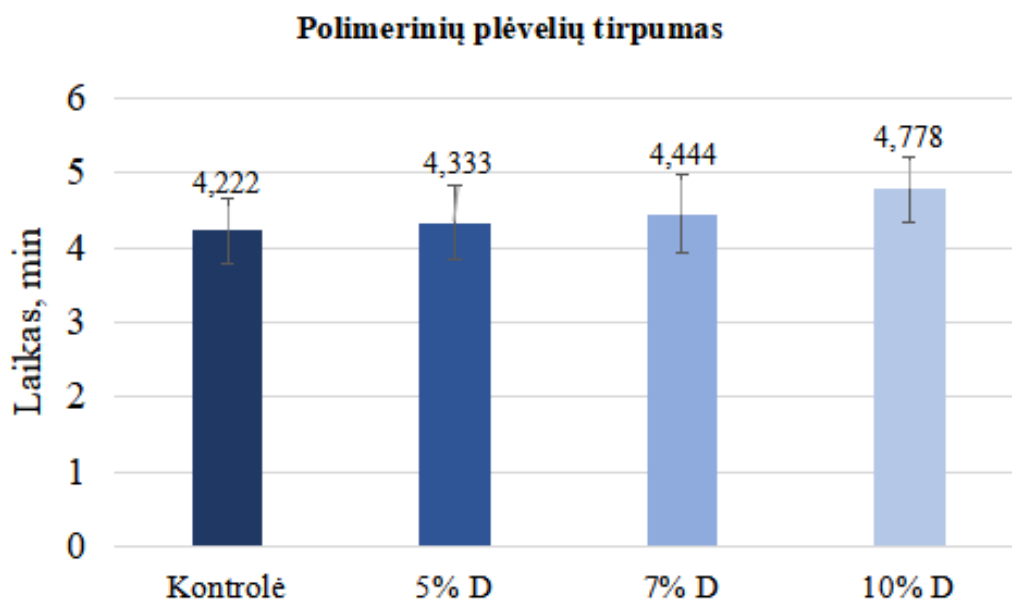


9 pav. Polimerinių plėvelių masės rezultatai. D – dekspantenolis

Lyginant kontrolinę plėvelę (be dekspantenolio) su plėvelėmis su 5 %, 7 % ir 10 % dekspantenoliu nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p > 0,05$).

3.1.5. Dvisluksnių plėvelių tirpumo nustatymas

Nustatytas kontrolinių dvisluksnių polimerinių plėvelių bei plėvelių, į kurias įterptas skirtingas vaistinės medžiagos kiekis, tirpumas (žr. 10 pav.). Tirpinant dvisluksnę polimerinę plėvelę be vaistinės medžiagos jos vidutinis tirpimo laikas buvo $4,222 \pm 0,441$ min. Būtina paminėti, kad visiškai ištirpdavo tik hidrofilinis (apatinis) plėvelės sluoksnis. Viršutinis sluoksnis (hidrofobinis) suformuodavo baltas nuosėdas. Plėvelė buvo laikoma ištirpusia kai vizualiai nebūdavo matyti plaukiojančių hidrofilinės plėvelės atplaišų. Tirpinant dvisluksnę polimerinę plėvelę su 5 % dekspantenolio jos vidutinis tirpimo laikas buvo $4,333 \pm 0,5$ min. Tirpinant dvisluksnę polimerinę plėvelę su 7 % dekspantenolio jos vidutinis tirpimo laikas buvo $4,444 \pm 0,527$ min. Tirpinant dvisluksnę polimerinę plėvelę su 10 % dekspantenolio jos vidutinis tirpimo laikas buvo $4,778 \pm 0,441$ min. Didinant dekspantenolio koncentraciją plėvelėje, tirpimo laikas didėja.

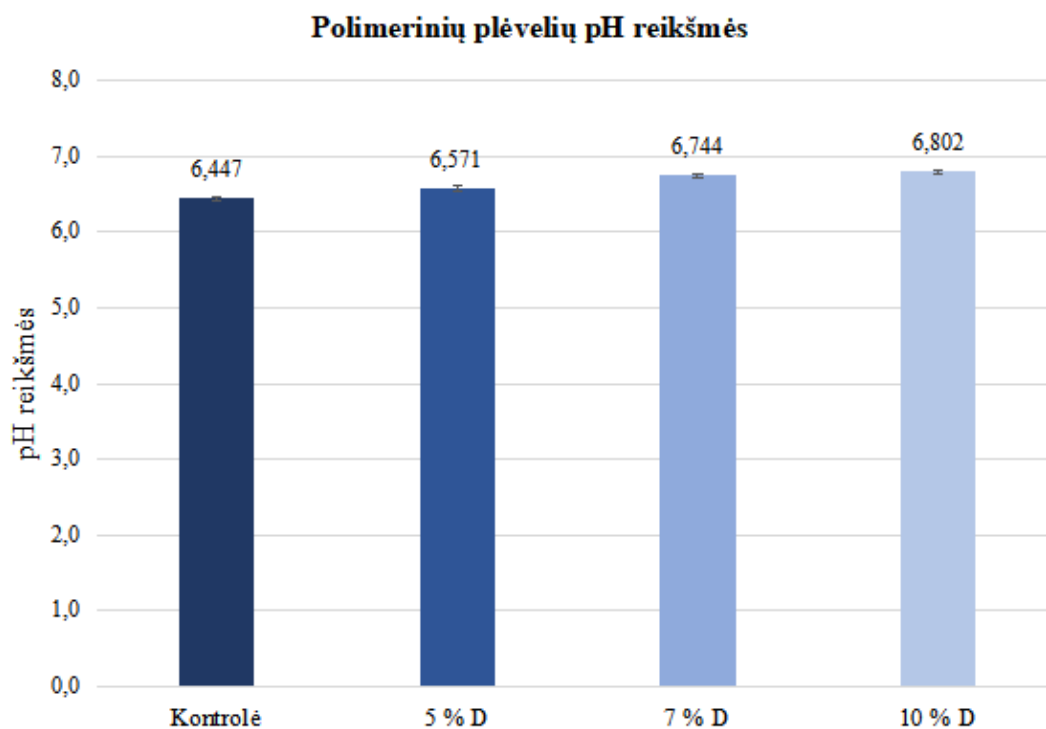


10 pav. Polimerinių plėvelių tirpumo rezultatai. D – dekspantenolis

Lyginant kontrolinę plėvelę (be dekspantenolio) su plėvelėmis su 5 % ir 7 % dekspantenoliu nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p > 0,05$). Lyginant kontrolinę su plėvele 10 % dekspantenoliu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

3.1.6. Dvisluoksnių plėvelių pH nustatymas

Buvo nustatomas dvisluoksnių plėvelių pH (žr. 11 pav.). Kontrolinių polimerinių plėvelių (be vaistinės medžiagos) vidutinė pH reikšmė buvo $6,447 \pm 0,022$. Polimerinių plėvelių su 5 % dekspantenolio vidutinė pH reikšmė buvo $6,571 \pm 0,035$. Polimerinių plėvelių su 7 % dekspantenolio vidutinė pH reikšmė buvo $6,744 \pm 0,027$. Polimerinių plėvelių su 10 % dekspantenolio vidutinė pH reikšmė buvo $6,802 \pm 0,023$. Tyrimas parodė, kad didėjant vaistinės medžiagos koncentracijai didėja ir pH vertės.



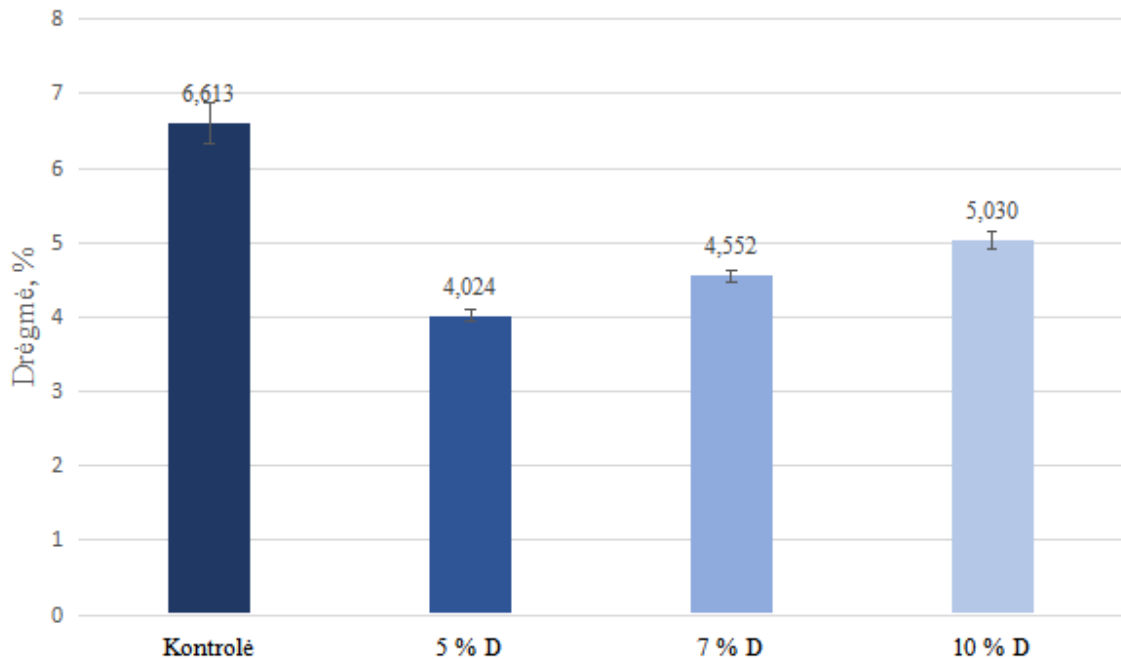
11 pav. Polimerinių plėvelių pH rezultatai. D – dekspantenolis

Lyginant kontrolinę plėvelę (be dekspantenolio) su plėvelėmis su 5 %, 7 % ir 10 % dekspantenoliu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

3.1.7. Dvisluksnių plėvelių drėgmės nustatymas

Išdžiuvus dvisluksnėms polimerinėms plėvelėms (t.y. po 24 valandų) buvo nustatomas likęs drėgmės kiekis (žr. 12 pav.). Kontrolinių plėvelių (be vaistinės medžiagos) vidutinis likęs drėgmės kiekis buvo $6,613 \pm 0,278$ %. Polimerinių plėvelių su 5 % dekspantenolio vidutinis likęs drėgmės kiekis buvo $4,024 \pm 0,075$ %. Polimerinių plėvelių su 7 % dekspantenolio vidutinis likęs drėgmės kiekis buvo $4,552 \pm 0,078$ %. Polimerinių plėvelių su 10 % dekspantenolio vidutinis likęs drėgmės kiekis buvo $5,030 \pm 0,111$ %. Tyrimas parodė, kad didėjant vaistinės medžiagos koncentracijai didėja ir likutinės drėgmės kiekis.

Polimerinių plėvelių likęs drėgmės kiekis

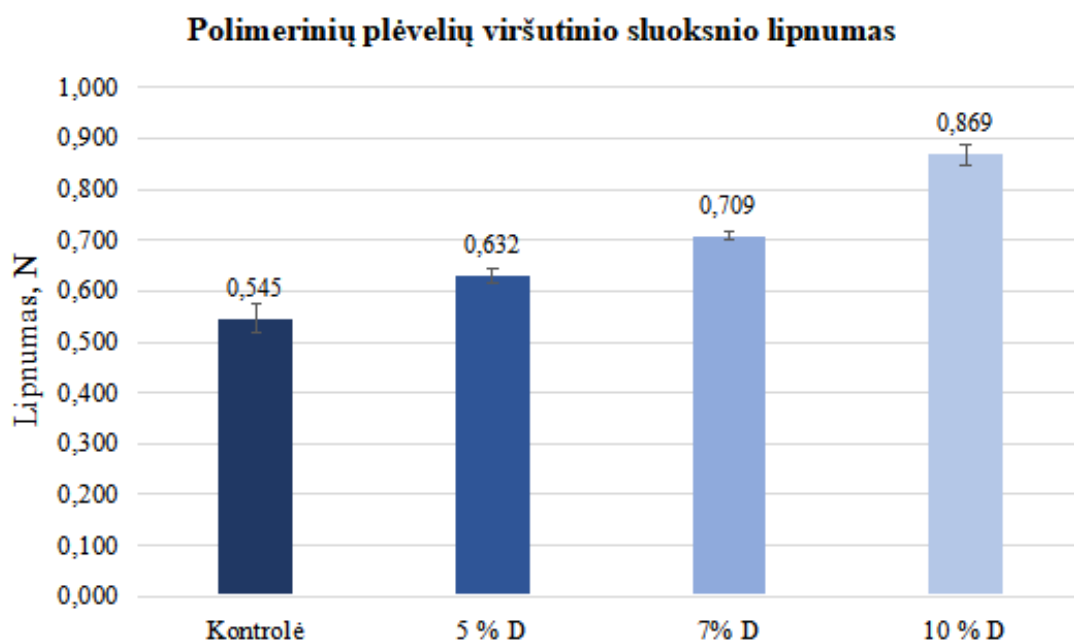


12 pav. Polimerinių plėvelių likusio drėgmės kiekio rezultatai. D – dekspantenolis

Lyginant kontrolinę plėvelę (be dekspantenolio) su plėvelėmis su 5 %, 7 % ir 10 % dekspantenoliu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

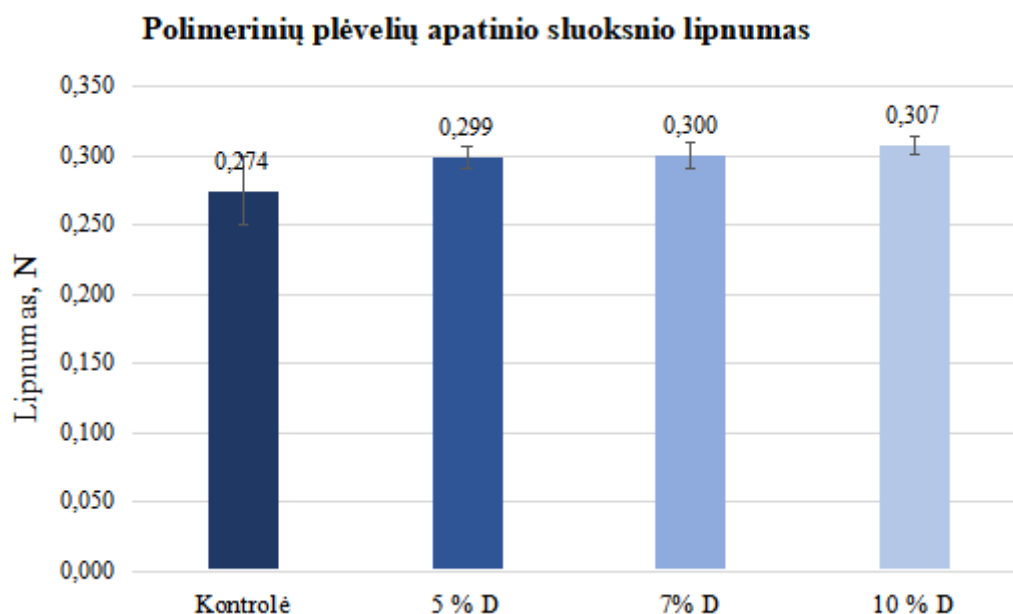
3.1.8. Dvisluoksnių plėvelių lipnumo nustatymas

Buvo tirtas dvisluoksnių plėvelių viršutinės dalies ir apatinės dalies lipnumas (žr. 13 pav. ir 14 pav.). Kontrolinių plėvelių (be vaistinės medžiagos) vidutinis viršutinės dalies lipnumas buvo $0,545 \pm 0,029$ N, o vidutinis apatinės dalies lipnumas buvo $0,274 \pm 0,025$ N. Polimerinių plėvelių su 5 % dekspantenolio vidutinis viršutinės dalies lipnumas buvo $0,632 \pm 0,014$ N, o vidutinis apatinės dalies lipnumas buvo $0,299 \pm 0,008$ N. Polimerinių plėvelių su 7 % dekspantenolio vidutinis viršutinės dalies lipnumas buvo $0,709 \pm 0,008$ N, o vidutinis apatinės dalies lipnumas buvo $0,300 \pm 0,009$ N. Polimerinių plėvelių su 10 % dekspantenolio vidutinis viršutinės dalies lipnumas buvo $0,869 \pm 0,021$ N, o vidutinis apatinės dalies lipnumas buvo $0,307 \pm 0,007$ N. Tyrimo metu pastebėta, kad didėjant dekspantenolio koncentracijai viršutinėje dvisluoksnių plėvelės dalyje didėja ir jos lipnumas.



13 pav. Polimerinių plėvelių viršutinio sluoksnio lipnumo rezultatai. D – dekspantenolis

Lyginant kontrolinę plėvelę (be dekspantenolio) su plėvelėmis su 5 % ir 7 % dekspantenoliu nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p > 0,05$). Lyginant kontrolinę plėvelę su 10 % dekspantenoliu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).



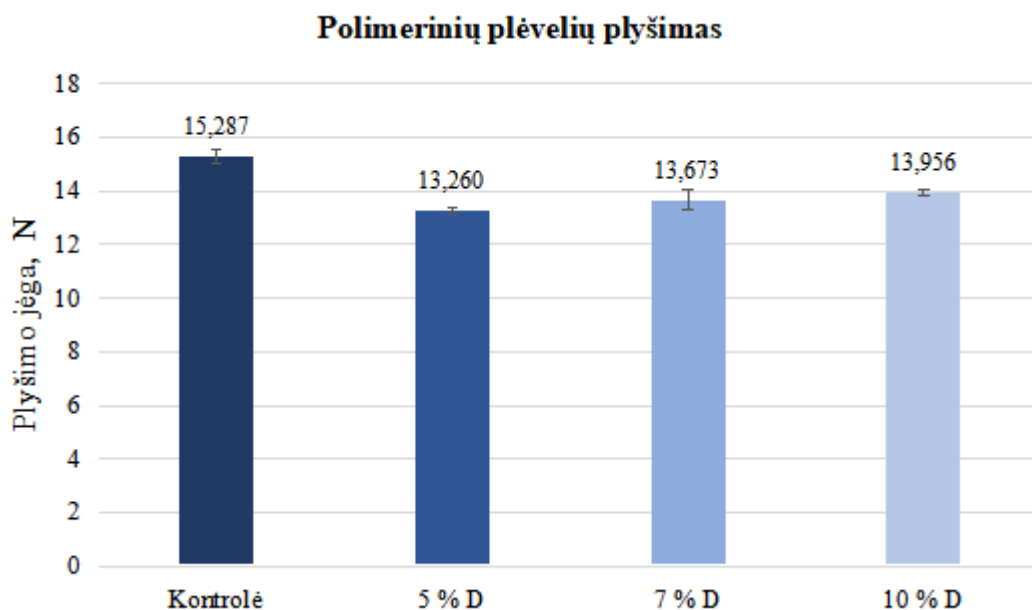
14 pav. Polimerinių plėvelių apatinio sluoksnio lipnumo rezultatai. D – dekspantenolis

Lyginant kontrolinę plėvelę (be dekspantenolio) su plėvelėmis su 5 %, 7 % ir 10 % dekspantenoliu nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p > 0,05$).

3.1.9. Dvisluoksnių plėvelių plyšimo nustatymas

Nustatytas kontrolinių dvisluoksnių polimerinių plėvelių bei plėvelių, į kurias įterptas skirtingas vaistinės medžiagos kiekis, plyšimas (žr. 15 pav.). Tiriant dvisluoksnių plėvelių plyšimo jėgą buvo pastebėta, kad kontrolinėms plėvelėms (be vaistinės medžiagos) suplėšyti reikalinga $15,287 \pm 0,284$

N jėga. Polimerinėms plėvelėms su 5 % dekspantenolio suplėšyti reikalinga $13,260 \pm 0,101$ N jėga. Polimerinėms plėvelėms su 7 % dekspantenolio suplėšyti reikalinga $13,673 \pm 0,4$ N jėga. Polimerinėms plėvelėms su 10 % dekspantenolio suplėšyti reikalinga $13,956 \pm 0,108$ N jėga. Tyrimo metu pastebėta, kad didėjant dekspantenolio koncentracijai didėja ir reikalinga plėvelei suplėšyti jėga.

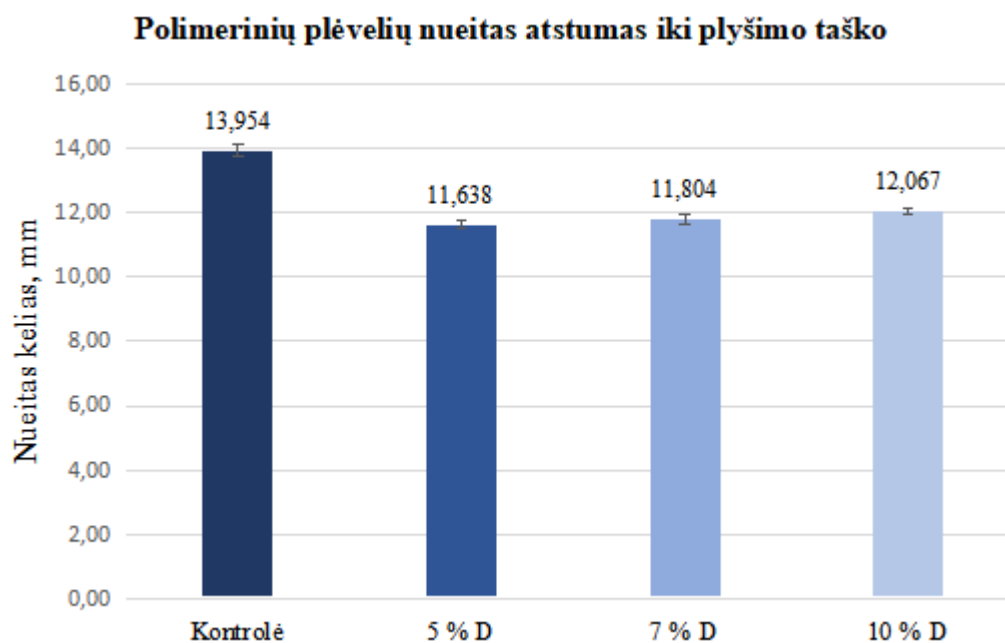


15 pav. Polimerinių plėvelių plyšimo rezultatai. D – dekspantenolis

Lyginant kontrolinę plėvelę (be dekspantenolio) su plėvelėmis su 5 %, 7 % ir 10 % dekspantenoliu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

3.1.10. Dvisluoksnių plėvelių nueito atstumo iki plyšimo taško nustatymas

Nustatytas kontrolinių dvisluoksnių polimerinių plėvelių bei plėvelių, į kurias įterptas skirtingas vaistinės medžiagos kiekis, nueitas atstumas iki plyšimo taško (žr. 16 pav.). Dvisluoksnių plėvelių be vaistinės medžiagos (kontrolinių) nustatytas nueitas atstumas iki plyšimo taško buvo $13,954 \pm 0,120$ mm. Polimerinių plėvelių su 5 % dekspantenolio nueitas atstumas iki plyšimo taško buvo $11,638 \pm 0,117$ mm. Polimerinių plėvelių su 7 % dekspantenolio nueitas atstumas iki plyšimo taško buvo $11,804 \pm 0,148$ mm. Polimerinių plėvelių su 10 % dekspantenolio nueitas atstumas iki plyšimo taško buvo $12,067 \pm 0,105$ mm. Tyrimo metu pastebėta, kad didėjant dekspantenolio koncentracijai didėja ir nueinamas atstumas iki plėvelės plyšimo taško.



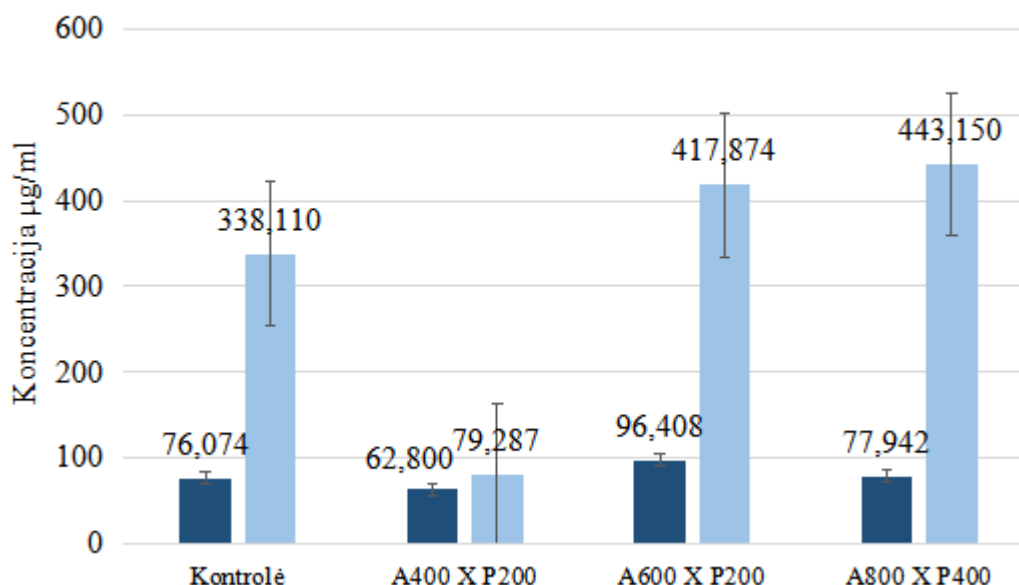
16 pav. Polimerinių plėvelių nueito atstumo iki plyšimo taško rezultatai. D – dekspantenolis

Lyginant kontrolinę plėvelę (be dekspantenolio) su plėvelėmis su 5 %, 7 % ir 10 % dekspantenoliu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

3.1.11. Polimerinių tirpalų su dekspantenoliu skvarbos į odą nustatymas

Nustatyta polimerinių tirpalų su dekspantenoliu skvarba į odą (žr. 17 pav.). Tiriant 4 valandas trukusį polimerinių tirpalų su dekspantenoliu skverbimąsi į skirtingų aukščių ir pločių mikrodatų pažeistą odą buvo nustatyta, kad didžiausia dekspantenolio skvarba buvo panaudojant 800 μm aukščio ir 400 μm pločio prie pagrindo mikrodatas. Vidutinė dekspantenolio koncentracija epidermyje buvo $77,942 \pm 37,663 \mu\text{g/ml}$, o dermoje $443,150 \pm 81,487 \mu\text{g/ml}$. Tai buvo didžiausia koncentracija odoje lyginant su koncentracija, susidariusia paveikus odą 400 μm aukščio ir 200 μm pločio prie pagrindo mikrodatomis (epidermyje skvarba buvo didesnė 1,241 karto, o dermoje 5,589 karto) bei 600 μm aukščio ir 200 μm pločio prie pagrindo mikrodatomis (dermoje skvarba buvo didesnė 1,060 karto). 600 μm aukščio ir 200 μm pločio prie pagrindo mikrodatos parodė didesnius skvarbos rezultatus nei 400 μm aukščio ir 200 μm pločio prie pagrindo mikrodatos (epidermyje skvarba buvo didesnė 1,535 karto, o dermoje 5,270 karto).

Dekspantenolio skvarba į odą iš polimerinių tirpalų



17 pav. Dekspantenolio skvarbos į odą iš polimerinių tirpalų rezultatai. A400 X P200 – 400 µm aukščio ir 200 µm pločio prie pagrindo mikroadatos; A600 X P200 – 600 µm aukščio ir 200 µm pločio prie pagrindo mikroadatos; A800 X P400 – 800 µm aukščio ir 400 µm pločio prie pagrindo mikroadatos. Tamsiai mėlyna spalva žymi dekspantenolio koncentraciją epidermyje; šviesiai mėlyna spalva žymi dekspantenolio koncentraciją dermoje

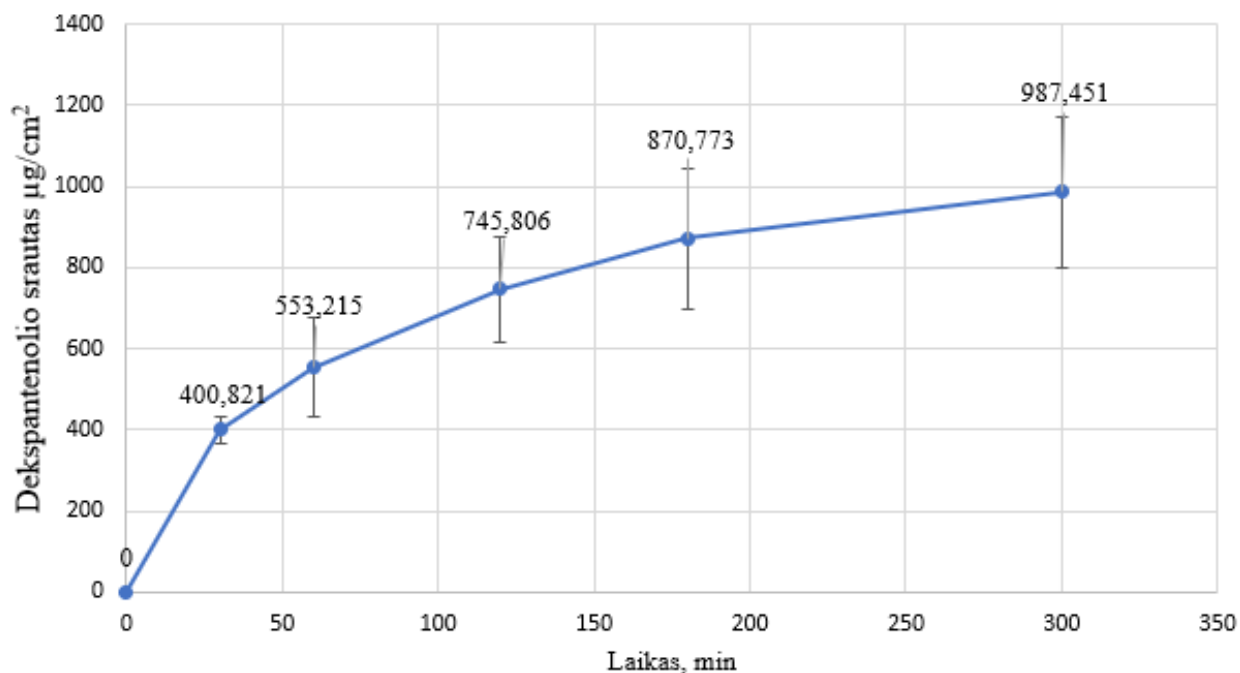
Lyginant kontrolę (be mikrodatų pažaidos) su pažaida, padaryta A400 X P200, A600 X P200 ir A800 X P400 mikroadatomis nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p > 0,05$).

Tolimesniems dekspantenolio skvarbos tyrimams pasirinktos mikroadatos, kurių aukštis buvo 600 µm, o plotis prie pagrindo 200 µm ir mikroadatos, kurios buvo 800 µm aukščio ir 400 µm pločio prie pagrindo. Mokslinės literatūros duomenimis, toks mikrodatų aukštis gali lemti geresnę vaistinės medžiagos skvarbą [40]. Analizuojant gautus rezultatus matyti, kad tyrimo metu naudotos 600 µm ir 800 µm aukščio mikroadatos taip pat lėmė geresnę dekspantenolio skvarbą į odą, lyginant su mikroadatomis, kurių aukštis 400 µm.

3.1.12. Dekspantenolio atpalaidavimo iš dvisluoksnių polimerinių plėvelių *in vitro* nustatymas

Norint įvertinti ar hidrofobinis plėvelės sluoksnis netrukdo dekspantenolio atsipalaidavimui iš polimerinės plėvelės į odą, atliktas jo atpalaidavimo tyrimas *in vitro* (žr. 18 pav.). Gauti rezultatai parodė, kad didžiausias dekspantenolio srautas iš 1,77 cm² dvisluoksnės polimerinės plėvelės buvo praėjus 30 minučių nuo tyrimo pradžios ($400,821 \pm 33,570 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), o vėliau (po 60, 90, 180 ir 300 minučių) srautas buvo lėtesnis. Po 5 tyrimo valandų dekspantenolio srautas vidutiniškai buvo $987,451 \pm 185,870 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Dekspantenolio atpalaidavimas *in vitro*



18 pav. Dekspantenolio atpalaidavimo *in vitro* tyrimo rezultatai

Atlikus statistinę analizę nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p > 0,05$) tarp dekspantenolio srautų skirtingais laiko intervalais.

3.1.13. Mikroadatų dengimas dvisluoksnėmis polimerinėmis plėvelėmis su dekspantenoliu ir jo skvarbos į odą *ex vivo* nustatymas

Padengus 600 µm aukščio ir 200 µm pločio prie pagrindo mikroadatas bei 800 µm aukščio ir 400 µm pločio prie pagrindo mikroadatas dvisluoksnėmis polimerinėmis plėvelėmis pagal 2.4.13. skyrelyje nurodytą metodiką, buvo atliekamas dekspantenolio skvarbos į odą *ex vivo* nustatymas. Ultra efektyvios skysčių chromatografijos metodu nenustatyti jokie dekspantenolio kiekiai tiek epidermyje, tiek dermoje. Tai reiškia, kad dekspantenolio skvarba į odą iš dengtų mikroadatų nevyko.

3.2. Rezultatų aptarimas

Tyrimų metu buvo renkama geriausia dvisluoksnės polimerinės plėvelės sudėtis. Hidrofilinis sluoksnis buvo suformuojamas liejant PVA ir KMC Na polimerus į *Petri* lėkštelę santykiu 1:3, o santykis tarp šių polimerų ir plastifikatoriaus PG buvo 1:20. Praėjus 24 valandoms, buvo formuojamas hidrofobinis sluoksnis iš polimero EuE 100. Jį liejant į lėkštelę ant jau susiformavusio hidrofilinio sluoksnio papildomas plastifikatorius nebuvo įterpiamas, nes jo pridėjimas gerokai didino plėvelės elastingumą dėl kurio nebuvo galima atkabinti plėvelės nuo lėkštelės paviršiaus jos nedeformuojant. EuE 100 suteikė pakankamą lipnumą plėvelei prikibti prie odos bei išlaikė plėvelę drėgną ir elastingą. Dvisluoksnė polimerinė plėvelė susiformuodavo per 48 valandas (po 24 valandas kiekvienam iš sluoksnių). Iš suformuotos plėvelės metaliniu įrankiu buvo išpjunami centriniai apskritimai, kurių plotis buvo $1,77 \text{ cm}^2$. Šie apskritimai buvo $209,111 \pm 2,315 \text{ }\mu\text{m}$ storio, svėrė $121,000 \pm 1,764 \text{ mg}$, vandenyje ištirpdavo per $4,222 \pm 0,441 \text{ min}$, jų pH buvo $6,447 \pm 0,022$, likęs drėgmės kiekis po 24 valandų buvo $6,613 \pm 0,278 \%$, viršutinio sluoksnio lipnumas buvo $0,545 \pm 0,029 \text{ N}$, o apatinio $0,274 \pm 0,025 \text{ N}$. Taip pat nustatyta dvisluoksnių polimerinių plėvelių plyšimo jėga, reikalinga plėvelei deformuoti, kuri buvo $15,287 \pm 0,284 \text{ N}$, o nueitas atstumas iki plyšimo taško $13,954 \pm 0,120 \text{ mm}$.

Į dvisluoksnę polimerinę plėvelę įterpus skirtingas dekspantenolio koncentracijas (5 %, 7 % ir 10 %) skvarbos ir atpalaidavimo tyrimams pasirinkta plėvelė, kurioje buvo 10 % vaisto koncentracija pagal šiuos kriterijus: 10 % dekspantenolio įterpimas į plėvelės parodė didžiausią likutinės drėgmės kiekį ($5,030 \pm 0,111 \%$), lyginant su 5 % ($4,024 \pm 0,075 \%$) ir 7 % ($4,552 \pm 0,078 \%$) dekspantenoliu; 10 % dekspantenolio įterpimas į plėvelės davė didžiausią viršutinio sluoksnio lipnumą (1,594 karto didesnį už kontrolę) lyginant su kitų koncentracijų dekspantenolio įterpimu; plėvelės su 10 % dekspantenoliu pasižymėjo didžiausia jėga ($13,956 \pm 0,108 \text{ N}$), reikalinga plėvelei suplėšyti lyginant su plėvelėmis, kuriose buvo įterpta 5 % ($13,260 \pm 0,101 \text{ N}$) ir 7 % ($13,673 \pm 0,4 \text{ N}$) vaistinės medžiagos. Buvo nustatyta, kad dvisluoksnės polimerinės plėvelės pokyčiai, įterpus 10 % dekspantenolį, buvo priimtini tolimesniems tyrimams, nes plėvelės buvo pakankamai lipnios, kad būtų galima naudoti ant odos, elastingos bei vientisos (be vaistinės medžiagos kristalizacijos požymių).

Atlikus polimerinių tirpalų skvarbos į odą, pažeistą mikroadatomis, nustatymą buvo pastebėta, kad geriausia dekspantenolio skvarba buvo naudojant $800 \text{ }\mu\text{m}$ aukščio ir $400 \text{ }\mu\text{m}$ pločio prie pagrindo mikroadatas bei $600 \text{ }\mu\text{m}$ aukščio ir $200 \text{ }\mu\text{m}$ pločio prie pagrindo mikroadatos. Lyginant su kontrole (be vaistinės medžiagos), $800 \text{ }\mu\text{m}$ aukščio mikroadatos skvarbą į epidermį padidino 1,025 karto, o į dermą - 1,311 karto. $600 \text{ }\mu\text{m}$ aukščio mikroadatos skvarbą į epidermį, lyginant su kontrole, padidino 1,267 karto, o į dermą - 1,236 karto. Taip pat, lyginant rezultatus tarp skirtingų aukščių mikroadatų pastebėta, kad odą paveikus $800 \text{ }\mu\text{m}$ mikroadatomis skvarba epidermyje buvo 1,241 karto didesnė nei skvarba, paveikus odą $400 \text{ }\mu\text{m}$ mikroadatomis, o dermoje didesnė 5,589 karto. Paveikus odą $600 \text{ }\mu\text{m}$ aukščio mikroadatomis skvarba epidermyje buvo 1,535 karto didesnė nei skvarba, paveikus odą $400 \text{ }\mu\text{m}$ mikradatomis, o dermoje ji buvo didesnė 5,270 karto. Kaip ir mokslinės literatūros duomenimis, toks mikroadatų aukštis ($600 \text{ }\mu\text{m}$ ir didesnis) nurodomas kaip efektyvesnis norint pagerinti vaistinės medžiagos skvarbą į odą nei žemesnių mikroadatų [40]. Taip gali būti dėl to, kad aukštesnės mikroadatos pasiekia gilesnius dermos sluoksnius.

Tiriant dekspantenolio atpalaidavimą iš dvisluoksnių polimerinių plėvelių *in vitro* pastebėta, kad didžiausias vaistinės medžiagos srautas iš plėvelės vyko per pirmąsias 30 minučių ($400,821 \pm 33,570 \text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$), o vėliau pasidarė lėtesnis, tačiau vis tiek vyko. Po 5 tyrimo valandų dekspantenolio srautas

buvo $987,451 \pm 185,870 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Tyrimas parodė, kad vaistinė medžiaga iš hidrofobinio dvisluoksnės polimerinės plėvelės sluoksnio atsipalaiduoja.

Padengus mikrodatas dvisluoksne polimerine plėvele su 10 % dekspantenoliu ir atlikus skvarbos į odą *ex vivo* tyrimą vaistinės medžiagos odos sluoksniuose (tiek epidermyje, tiek dermoje) nebuvo nustatyta. Tai reiškia, kad dekspantenolio skvarba į odą iš polimerinių plėvelių, dengtų ant mikrodatų, nevyko.

Rekomendacijos

1. Modifikuoti dvisluoksnės polimerinės plėvelės polimerų sudėtį siekiant padidinti vaistinės medžiagos atsipalaidavimą ir skvarbą į odą.
2. Didinti vaistinės medžiagos kiekį, įterpiamą į dvisluoksnę polimerinę plėvelę.
3. Įterpti vaistinę medžiagą ir į hidrofilinį plėvelės sluoksnį, siekiant padidinti jos atsipalaidavimą ir skvarbą į odą.

Išvados

1. Suformuota dvisluoksnė polimerinė plėvelė, sudaryta iš hidrofilinio sluoksnio (polimerų PVA ir KMC Na bei plastifikatoriaus PG) ir hidrofobinio sluoksnio (polimero EuE 100), kuri buvo elastinga, vientisa, pakankamai lipni ir tinkama mikroadatų dengimui.
2. Į dvisluoksnę polimerinę plėvelę buvo terpiamas 5 %, 7 % ir 10 % dekspantenolis. Plėvelė su 10 % dekspantenoliu pasižymėjo didžiausiu likutinės drėgmės kiekiu, didžiausiu hidrofobinio sluoksnio lipnumu ir didžiausia jėga, reikalinga plėvelei deformuoti. Nustatyti plėvelės pokyčiai buvo įvertinti kaip priimtini ir tolimesniuose tyrimuose nuspręsta naudoti 10 % dekspantenolio turinčią plėvelę.
3. Didžiausia dekspantenolio skvarba iš polimerinių tirpalų buvo pasiekta naudojant 800 μm aukščio ir 400 μm pločio prie pagrindo mikroadatas bei 600 μm aukščio ir 200 μm pločio prie pagrindo mikroadatas. Jos buvo pasirinktos tolimesniems tyrimams su dekspantenolio turinčiomis plėvelėmis.
4. Dekspantenolio atpalaidavimas iš dvisluoksnių polimerinių plėvelių įvyko ir didžiausias srautas buvo per pirmąjį pusvalandį. Racionalu tęsti tyrimus nustatant dekspantenolio skvarbą iš polimerinės plėvelės dengtos ant mikroadatų.
5. Pažeidus odą mikroadatomis dengtomis dvisluoksne polimerine plėvele su dekspantenoliu vaistinės medžiagos odos sluoksniuose nebuvo nustatyta. Siekiant veiksmingos dekspantenolio skvarbos į odą rekomenduotina modifikuoti plėvelę formuojančių polimerų sudėtį.

Literatūros sąrašas

1. AHMED SAEED AL-JAPAIRAI, K. et al.[s.l.]: Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery. Elsevier B.V., 2020. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392082/>>.
2. ALDAWOOD, F.K. et al. A Comprehensive Review of Microneedles: Types, Materials, Processes, Characterizations and Applications. In *Polymers*. 2021. Vol. 13, no. 16, p. 2815. Prieiga per internetą: <<https://www.mdpi.com/2073-4360/13/16/2815>>.
3. ALKILANI, A.Z. et al. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. In *Pharmaceutics*. 2015. Vol. 7, no. 4, p. 438. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4695828/>>.
4. APA - NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2022) PubChem Compound Summary for CID 11199, Polyvinyl alcohol. Prieiga per internetą: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Polyvinyl-alcohol#section=Physical-Description>>.
5. BOARD, P.S. and P.E. Skin Cancer Screening (PDQ®). In *PDQ Cancer Information Summaries*. 2021. p. 19. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65739/>>.
6. BROUGH, C. et al. Use of Polyvinyl Alcohol as a Solubility-Enhancing Polymer for Poorly Water Soluble Drug Delivery (Part 1). In *AAPS PharmSciTech*. 2016. Vol. 17, no. 1, p. 167. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766132/>>.
7. BROWN, T.M. - KRISHNAMURTHY, K. Histology, Dermis. In *StatPearls*. 2021. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535346/>>.
8. CHERUKURI, S. et al. Formulation and evaluation of transdermal drug delivery of topiramate. In *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2017. Vol. 7, no. 1, p. 10. Prieiga per internetą: <<http://www.jpionline.org/index.php/ijpi/article/view/169>>.
9. DOERDELMANN, G. et al. A pH-sensitive poly(methyl methacrylate) copolymer for efficient drug and gene delivery across the cell membrane. In *J. Mater. Chem. B*. 2014. Vol. 2, no. 41, p. 7123–7131. Prieiga per internetą: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C4TB01052C>>.
10. DONNELLY, R.F. et al. Microneedle-based drug delivery systems: Microfabrication, drug delivery, and safety. In *Drug delivery*. 2010. Vol. 17, no. 4, p. 187. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2906704/>>.
11. EBNER, F. et al. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. In *American journal of clinical dermatology*. 2002. Vol. 3, no. 6, p. 427–433. Prieiga per internetą: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12113650/>>.
12. FREEMAN, E.C. et al. Modeling the proton sponge hypothesis: examining proton sponge effectiveness for enhancing intracellular gene delivery through multiscale modeling. In *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2013. Vol. 24, no. 4, p. 398–416. Prieiga per internetą: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09205063.2012.690282>>.

13. GAAZ, T. et al. Properties and Applications of Polyvinyl Alcohol, Halloysite Nanotubes and Their Nanocomposites. In *Molecules*. 2015. Vol. 20, no. 12, p. 22833–22847. Prieiga per internetą: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/20/12/19884>>.
14. GORSKI, J. et al. Dexpanthenol in Wound Healing after Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing). In *Pharmaceuticals*. 2020. Vol. 13, no. 7, p. 1–13. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7407203/>>.
15. GUZMÁN, M.L. et al. Eudragit E100 as a Drug Carrier: The Remarkable Affinity of Phosphate Ester for Dimethylamine. In *Molecular Pharmaceutics*. 2012. Vol. 9, no. 9, p. 2424–2433. Prieiga per internetą: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp300282f>>.
16. HE, X. et al.[s.l.]: Microneedle System for Transdermal Drug and Vaccine Delivery: Devices, Safety, and Prospects. SAGE Publications Inc., 2019. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6794664/>>.
17. INFORMATION, N.C. for B. PubChem Compound Summary for CID 1030, Propylene glycol. Prieiga per internetą: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propylene-glycol>>.
18. JUNG, J.H. - JIN, S.G. Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication. In *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2021. Vol. 51, no. 5, p. 1. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7931162/>>.
19. KARKI, S. et al. Thin films as an emerging platform for drug delivery. In *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 11, no. 5, p. 559–574. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087616300368>>.
20. KIM, H. et al. Pharmacokinetic Properties of Acetyl Tributyl Citrate, a Pharmaceutical Excipient. In *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, no. 4. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6320780/>>.
21. KIM, J.D. et al. Droplet-born air blowing: Novel dissolving microneedle fabrication. In *Journal of Controlled Release*. 2013. Vol. 170, no. 3, p. 430–436. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365913003167>>.
22. KIM, J.Y. - DAO, H. Physiology, Integument. In *StatPearls*. 2022. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554386/>>.
23. KIM, Y.C. et al.[s.l.]: Microneedles for drug and vaccine delivery. NIH Public Access, 2012. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419303/>>.
24. LIM, H. - HOAG, S.W. Plasticizer Effects on Physical–Mechanical Properties of Solvent Cast Soluplus® Films. In *AAPS PharmSciTech*. 2013. Vol. 14, no. 3, p. 903–910. Prieiga per internetą: <<http://link.springer.com/10.1208/s12249-013-9971-z>>.
25. LOPEZ-OJEDA, W. et al. Anatomy, Skin (Integument). In *StatPearls*. 2021. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441980/>>.
26. ŁOPUSIEWICZ, Ł. et al. Preparation and Characterization of Carboxymethyl Cellulose-Based Bioactive Composite Films Modified with Fungal Melanin and Carvacrol. In *Polymers*. 2021. Vol. 13, no. 4, p. 499. Prieiga per internetą: <<https://www.mdpi.com/2073-4360/13/4/499>>.

27. NGUYEN, T.T. - PARK, J.H. Human studies with microneedles for evaluation of their efficacy and safety. In *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2018. Vol. 15, no. 3, p. 235–245. Prieiga per internetą: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425247.2018.1410138>>.
28. PHARMA EXCIPIENTS Eudragit E 100. Prieiga per internetą: <<https://www.pharmaexcipients.com/news/eudragit-e-100/>>.
29. PÜNNEL, L.C. - LUNTER, D.J. Film-Forming Systems for Dermal Drug Delivery. In *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, no. 7, p. 932. Prieiga per internetą: <<https://www.mdpi.com/1999-4923/13/7/932>>.
30. RAHMAN, M.S. et al. Recent developments of carboxymethyl cellulose. In *Polymers*. 2021. Vol. 13, no. 8. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8074295/>>.
31. RAMADON, D. et al. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. In *Drug Delivery and Translational Research*. 2022. Vol. 12, no. 4, p. 758. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817074/>>.
32. RIPPA, A.L. et al. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. In *Cells*. 2019. Vol. 8, no. 6, p. 607. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627856/>>.
33. SEETHARAM, A.A. et al. Microneedles Drug Delivery Systems for Treatment of Cancer: A Recent Update. In *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, no. 11, p. 1–27. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698361/>>.
34. SEO, K.-S. et al. Pharmaceutical Application of Tablet Film Coating. In *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, no. 9, p. 853. Prieiga per internetą: <<https://www.mdpi.com/1999-4923/12/9/853>>.
35. SIGMA-ALDRICH Sodium carboxymethyl cellulose. Prieiga per internetą: <<https://www.sigmaaldrich.com/LT/en/product/aldrich/419273>>.
36. SINGH, T.R.R. et al. Microneedles for drug delivery and monitoring. In *Microfluidic Devices for Biomedical Applications*. [s.l.]: Elsevier, 2013. p. 185–230. Prieiga per internetą: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780857096975500062>>.
37. TRAN, T.T.D. - TRAN, P.H.L. Controlled Release Film Forming Systems in Drug Delivery: The Potential for Efficient Drug Delivery. In *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, no. 6. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6630634/>>.
38. TUCAK, A. et al. [s.l.]: Microneedles: Characteristics, Materials, Production Methods and Commercial Development.. MDPI AG, 2020. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7694032/>>.
39. WAGHULE, T. et al. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. In *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 109, p. 1249–1258. Prieiga per internetą: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218348091>.
40. YAN, G. et al. Evaluation needle length and density of microneedle arrays in the pretreatment of skin for transdermal drug delivery. In *International Journal of Pharmaceutics*. 2010. Vol. 391, no. 1–2, p. 7–12. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20188808/>.

41. ZHANG, W. et al. Recent Advances of Microneedles and Their Application in Disease Treatment. In *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, no. 5. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8909978/>>.
42. China Acetyl tributyl citrate / ATBC Manufacturer & Supplier - Longchang chemical Co., Ltd. Prieiga per internetą: <https://longchangchemical.com/product/acetyl-tributyl-citrate-cas-77-90-7/?gclid=Cj0KCQiA_8OPBhDtARIsAKQu0gZ97fj_hhqajy0YH0xK1wY1YB7mOD_uYRZMIp0Ga24QLEi27vKspOMaAv1yEALw_wcB>.
43. WISHART, DS. et al. Dexpanthenol: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Prieiga per internetą: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB09357>>.
44. Introduction to Plastics and Elastomers. In *Chemical Resistance of Thermoplastics*. 2012. p. xxi–xxxiv. Prieiga per internetą: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455778966000595>>.
45. Physiology of normal skin - WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care - NCBI Bookshelf. Prieiga per internetą: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144027/>>.

Priedai

1 priedas. Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas



KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, A. Mickevičiaus g. 9, LT 44307 Kaunas, tel. (+370) 37 32 68 89; el.paštas: kaunorbtek@ismuni.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2016-07-14 Nr. BE-2-41

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: " Biologiškai aktyvių medžiagų skvarbos į (pro) biologines membranas vertinimas "	
Protokolo Nr.:	BTP-1
Data:	2016-06-16
Versija:	1
Asmens informavimo forma	Var. 2, 2016-07-13
Pagrindinis tyrėjas:	Prof. Vitalis Briedis
Biomedicininio tyrimo vieta:	Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Įstaigos pavadinimas:	A. Mickevičiaus g. 9, Kaunas
Adresas:	Klinikinės farmacijos katedra Sukilėlių per. 13, Kaunas

Išvada:

Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio, įvykusio **2016 m. liepos mėn. 8 d.** (protokolo Nr. BE-10-10) sprendimu pritarta biomedicininio tyrimo vykdymui.

Mokslinio eksperimento vykdytojai įsipareigoja: (1) nedelsiant informuoti Kauno Regioninį biomedicininų Tyrimų Etikos komitetą apie visus nenumatytus atvejus, susijusius su studijos vykdymu, (2) iki sausio 15 dienos – pateikti metinį studijos vykdymo apibendrinimą bei, (3) per mėnesį po studijos užbaigimo, pateikti galutinį pranešimą apie eksperimentą.

Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1.	Prof. Romaldas Mačiulaitis	Klinikinė farmakologija	taip
2.	Prof. Edgaras Stankevičius	Fiziologija, farmakologija	taip
3.	Doc. Eimantas Peičius	Filosofija	ne
4.	Dr. Ramunė Kasperavičienė	Kalbotyra	taip
5.	Med. dr. Jonas Andriuskevičius	Chirurgija	taip
6.	Agnė Krušinskaitė	Teisė	taip
7.	Prof. Skaidrius Miliauskas	Pulmonologija, vidaus ligos	ne
8.	Med. dr. Rokas Bagdonas	Chirurgija	ne
9.	Eglė Vaižgelienė	Visuomenės sveikata	ne

Kauno regioninis biomedicininų tyrimų etikos komitetas dirba vadovaudamasis etikos principais nustatytais biomedicininų tyrimų Etikos įstatyme, Helsinkio deklaracijoje, vaistų tyrinėjimo Geros klinikinės praktikos taisyklėmis.

Kauno RBTEK pirmininką pavaduojantis ekspertas

Prof. Edgaras Stankevičius

