



**Kauno technologijos universitetas**

Cheminės technologijos fakultetas



**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas**

Farmacijos fakultetas

**Polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos  
mišinio plėvelių su lidokaino hidrokloridu sudėties  
modeliavimas, optimizavimas ir biofarmacinis vertinimas**

Baigiamasis magistro projektas

---

**Lauryna Ragauskaitė**

Projekto autorė

**Lekt. dr. Modestas Žilius**

Vadovas

---

**Kaunas, 2021**



**Kauno technologijos universitetas**  
Cheminės technologijos fakultetas



**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas**  
Farmacijos fakultetas

# **Polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių su lidokaino hidrokloridu sudėties modeliavimas, optimizavimas ir biofarmacinis vertinimas**

Baigiamasis magistro projektas  
Medicininė chemija (6281CX001)

---

**Lauryna Ragauskaitė**

Projekto autorė

**Lekt. dr. Modestas Žilius**

Vadovas

**Prof. dr. Vitalis Briedis**

Recenzentas

---

**Kaunas, 2021**



**Kauno technologijos universitetas**

Cheminės technologijos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas**

Farmacijos fakultetas

Lauryna Ragauskaitė

## **Polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių su lidokaino hidrokloridu sudėties modeliavimas, optimizavimas ir biofarmacinis vertinimas**

### Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto teisės aktų reglamentuojančių akademinę etiką, intelektinės nuosavybės teises, jų valdymą ir perdavimą;
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 Kauno technologijos universitete ir Lietuvos sveikatos mokslų universitete galiojančią tvarką ir mano studijų sutartis bus nutraukta, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarybai dėl galimo akademinės etikos pažeidimo.

Lauryna Ragauskaitė

*Patvirtinta elektroniniu būdu*

Ragauskaitė, Lauryna. Polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių su lidokaino hidrochloridu sudėties modeliavimas, optimizavimas ir biofarmacinis vertinimas. Baigiamasis magistro projektas / vadovas Lekt. dr. Modestas Žilius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

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

Reikšminiai žodžiai: polimerinės plėvelės, polivinilo alkoholis, karboksimetilceliuliozės natrio druska, lidokaino hidrochloridas.

Kaunas, 2021. 54 p.

## Santrauka

**Darbo tikslas:** sumodeliuoti ir optimizuoti kokybės reikalavimus atitinkančias polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėveles su lidokaino hidrochloridu ir atlikti biofarmacinį vertinimą.

**Darbo uždaviniai:** sumodeliuoti ir optimizuoti polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių sudėtis pagal pasirinktus kokybės parametrus; įvertinti atrinktų plėvelių fizikines-chemines ir mechanines savybes; įvertinti polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių su lidokaino hidrochlorido fizikines-chemines ir mechanines savybes; įvertinti lidokaino hidrochlorido atpalaidavimą iš polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių.

**Tyrimų objektas:** Polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelės.

**Aktualumas:** Pacientų diskomforto ar psichologinių baimių ir dermatologinių produktų trūkumų sprendimas kuriant ir gaminant polimerines plėveles.

**Metodai:** eksperimentinių plėvelių sudėties modeliavimas; plėvelių gamyba liejimo būdu; fizikinių-cheminių savybių įvertinimas (masės vienodumas, storio vienodumas, pH, tirpinimo testas, drėgmės nustatymas); mechaninių savybių įvertinimas (plyšimo jėgos ir lipnumo nustatymas); lidokaino hidrochlorido kiekio vienodumas plėvelėse; lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas *in vitro*; ultra efektyvios skysčių chromatografijos metodas.

**Rezultatai:** į atrinktas plėvelių sudėtis (karboksimetilceliuliozės natrio druska ir polivinilo alkoholis santykiu 3:1 ir 1,2-propandiolio kiekis buvo 2,0 g ar 2,5 g) buvo įterptas lidokaino hidrochloridas. Šių plėvelių fizikines-chemines savybes: pH vertė 6,4–6,5, drėgmė 5–6,2% ir tirpumas buvo 35–43 min. Mechaninės savybės: plyšimo jėga 6–9 N, atstumas iki plyšimo 6–9 mm ir lipnumas 0,308–0,444 N. Įterpus lidokaino hidrochloridą į atrinktos sudėties plėveles fizikinės-cheminės savybės išliko panašios, išskyrus mechanines savybes, kurios sumažėjo (plyšimo jėga, atstumas iki plyšimo ir lipnumas). Atlikus *in vitro* tyrimą nustatyta, kad iš polimerinių plėvelių lidokaino hidrochlorido buvo atpalaiduota 1260–1327  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

**Išvados:** Pasirinkti kokybės parametrai leido sumodeliuoti ir pasirinkti plėveles. Tyrimo metu nebuvo gautas statistiškai reikšmingas matematinis modelis pagal, kurį būtų galima prognozuoti fizikines-chemines ir mechanines savybes. Įvertinus kokybės parametrus buvo gautos plėvelės tinkamos naudoti ant odos. Plėvelės yra tinkamos lidokaino hidrochloridą tiekti į organizmą.

Ragauskaitė, Lauryna. Modeling, Optimization and Biopharmaceutical Assessment of Polyvinyl Alcohol and Carboxymethylcellulose Sodium Salt Blend Films Containing Lidocaine Hydrochloride. Master's Final Degree Project / supervisor Lect. dr. Modestas Žilius; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian Health Science University.

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

Keywords: polymeric films, polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose sodium salt, lidocaine hydrochloride

Kaunas, 2021. 54 pages.

### Summary

**The aim of work:** modeling and optimization quality-compliant polyvinyl alcohol and carboxymethylcellulose sodium salt blend films with lidocaine hydrochloride and perform biopharmaceutical assessment.

**Main tasks:** modeling and optimization polyvinyl alcohol and carboxymethylcellulose sodium salt blend films based on the selected parameters; to evaluate the physical-chemical and mechanical properties of selected films; to evaluate the physico-chemical and mechanical properties of polyvinyl alcohol and carboxymethylcellulose sodium salt blend films; to evaluate release of lidocaine hydrochloride from of polyvinyl alcohol and carboxymethylcellulose sodium salt blend films.

**Research object:** polyvinyl alcohol and carboxymethylcellulose sodium salt blend films.

**Actuality:** polymeric films are a solution of patient discomfort or psychological fears and deficiencies of dermatological products.

**Methods:** experimental films composition optimization; films production for solvent casting method; evaluation of physico-chemical properties (uniformity of mass and thickness, pH, time of dissolution, determination of humidity) and mechanical properties (determination of tensile force and stickiness); uniformity of lidocaine hydrochloride in films; *in vitro* release of lidocaine hydrochloride; ultra-high performance liquid chromatography method.

**Results:** to selected composition films (carboxymethylcellulose sodium salt and polyvinyl alcohol ratio 3:1 and 1 2-propanediol quantity 2,0 g or 2,5 g) were to inserted lidocaine hydrochloride. The physico-chemical properties of these films were: pH value from 6.4 to 6.5, the moisture content ranges from 5 to 6.2 % and time of dissolution from 35 to 43 min. The mechanical properties of these films were: tensile force from 6 to 9 N, distance to rupture point from 6 to 9 mm and stickiness from 0,308 to 0,444 N. The physico-chemical properties of selected composition films inserted lidocaine hydrochloride remained the same but mechanical properties decreased (tensile force, distance to rupture point and stickiness). *In vitro* studies lidocaine hydrochloride was released from polymer films from 1260 to 1327  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

**Conclusions:** the selected qualitative parameters allowed to model and select the films. In these studies were not get statistic significant mathematical model which to predict physico-chemical and mechanical properties. After evaluating qualitative properties of films were suitable for use on the skin. Polymer films are suitable for lidocaine hydrochloride release.

## Turinys

<b>Santrumpų sąrašas</b> .....	<b>7</b>
<b>Įvadas</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Literatūros apžvalga</b> .....	<b>9</b>
1.1. Polimerinių plėvelių gamybos technologijos ir charakterizavimas.....	9
1.1.1. Plėvelių gamybos technologijos ir parametrai .....	9
1.1.2. Plėvelių pritaikymo galimybės .....	12
1.2. Pagalbinių medžiagų charakterizavimas ir pritaikymo galimybės plėvelių gamyboje .....	13
1.2.1. Polivinilo alkoholio charakteristikos .....	14
1.2.2. Karboksimetilceliuliozės natrio druskos charakteristikos .....	15
1.2.3. Plastifikatoriai ir kitos pagalbines medžiagos .....	16
1.3. Lidokaino hidrochlorido charakterizavimas .....	18
1.4. Polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos plėvelių gamybos technologijos apibendrinimas .....	19
1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas .....	21
<b>2. Medžiagos ir tyrimų metodai</b> .....	<b>22</b>
2.1. Tyrimo medžiagos .....	22
2.2. Tyrimo įranga .....	22
2.3. Tyrime naudoti metodai .....	23
2.3.1. Eksperimentinis planavimas ir plėvelių sudėties optimizavimas .....	23
2.3.2. Plėvelių paruošimas.....	24
2.3.3. Plėvelių fizikinių-cheminių savybių nustatymas.....	24
2.3.4. Plėvelių mechaninių savybių nustatymas.....	25
2.3.5. Ultra efektyvios skysčių chromatografijos metodas.....	26
2.3.6. Lidokaino hidrochlorido kiekio vienodumo testas .....	27
2.3.7. <i>In vitro</i> lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš polimerinių plėvelių .....	27
2.3.8. Statistinė duomenų analizė .....	28
<b>3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas</b> .....	<b>29</b>
3.1. Pradiniai polimerinių plėvelių tyrimai.....	29
3.2. Eksperimentinių polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių fizikinių-cheminių savybių įvertinimas .....	30
3.2.1. Eksperimentinių polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių mechaninių savybių įvertinimas .....	33
3.3. Atrinktos sudėties plėvelių su lidokaino hidrochloridu fizikinių-cheminių savybių rezultatai	35
3.3.1. Atrinktų polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių su lidokaino hidrochloridu mechaninių savybių įvertinimas .....	39
3.4. Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimo tyrimai <i>in vitro</i> .....	41
3.5. Rezultatų apibendrinimas .....	42
<b>Išvados</b> .....	<b>44</b>
<b>Literatūros sąrašas</b> .....	<b>45</b>
<b>Publikacijų sąrašas</b> .....	<b>53</b>
<b>Padėka</b> .....	<b>54</b>

## Santrumpų sąrašas

KMC Na – karboksimetilceliuliozės natrio druska;

PG – 1,2-propandiolis;

POL:PG – polimero ir plastifikatoriaus santykis;

PVA – polivinilo alkoholis;

SN – standartinis nuokrypis;

SSN – santykinis standartinis nuokrypis;

UESC – ultra efektyviosios skysčių chromatografija.

## Įvadas

Daugiau nei 90 % vaikų ir kūdikių injekcinių procedūrų metu patiria diskomfortą ar psichologinę baimę [1]. Šiai problemai spręsti gali būti naudojami vietinio poveikio anestetikai, kurie sukelia vietinę nejautrą [2]. Vartojant vietinio poveikio anestetikus puskiečių formų (kremų, tepalų, gelių, pastų) pavidalu, jos pasižymi netiksliu dozavimu [3]. Vaistinių medžiagų dozavimas yra ypač svarbus vaikams ir kūdikiams dėl galimo nepageidaujamo poveikio. Siekiant išspręsti netikslaus dozavimo problemą gali būti naudojami transderminiai pleistrai [4]. Tačiau šios farmacinės formos naudojimas gali sukelti odos dirginimą. Vaikų ir kūdikių oda yra plona ir jautri, todėl tokių pleistrų naudojimas gali sukelti alergines reakcijas, tokias kaip odos bėrimą ar niežėjimą. Norint išspręsti diskomfortą ar psichologines baimes ir dermatologinių produktų trūkumus kaip alternatyvą galima kurti ir gaminti polimerines plėveles [5].

Polimerinės plėvelės yra universali farmacinė vaistinių medžiagų tiekimo forma. Polimerinėms plėvelėms gaminti yra naudojami natūralūs ir sintetiniai polimerai, netoksiški, lengvai prieinami, kurie pasižymi plėveles formuojančiomis savybėmis ir suteikiantis tam tikras savybes [5]. Šiame tyrime buvo naudojami du polimerai: polivinilo alkoholis ir karboksietilceliuliozės natrio druska. Polivinilo alkoholis – sintetinis polimeras, kuris yra suderinamas su gyvais audiniais ir pasižymi šiomis savybėmis: biosuskaidomumu, nekancerogeniškumu ir pagerina plėvelių mechanines savybes [6]. Karboksietilceliuliozė – anijoninis, pusiau sintetinis polimeras, kuris pagerina plėvelės adhezinę savybę [7]. Šie naudojami polimerai sąveikauja tarpusavyje per vandenilinius ryšius. Plėvelei suteikti elastingumui buvo naudojamas plastifikatorius – 1,2-propandiolis. Šiame darbe kaip modelinė vaistinė medžiaga buvo pasirinktas lidokaino hidrochloridas, kuris yra amido tipo lokalus anestetikas.

**Darbo tikslas:** sumodeliuoti ir optimizuoti kokybės reikalavimus atitinkančias polivinilo alkoholio ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėveles su lidokaino hidrochloridu ir atlikti biofarmacinę vertinimą.

### Darbo uždaviniai:

1. Sumodeliuoti ir optimizuoti polivinilo alkoholio ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių sudėtis pagal pasirinktus kokybės parametrus.
2. Įvertinti atrinktų plėvelių fizikines-chemines ir mechanines savybes.
3. Įvertinti polivinilo alkoholio ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių su lidokaino hidrochlorido fizikines-chemines ir mechanines savybes.
4. Įvertinti lidokaino hidrochlorido atpalaidavimą iš polivinilo alkoholio ir karboksietilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių.



## **1. Literatūros apžvalga**

### **1.1. Polimerinių plėvelių gamybos technologijos ir charakterizavimas**

Polimerai yra amorfinės arba polikristalinės medžiagos, sudarytos iš pasikartojančių struktūrų – monomerų, sujungtų kovalentinėmis jungtimis [8]. Šios medžiagos pasižymi skirtingomis fizikinėmis-cheminėmis savybėmis: molekulinė masė, polimerizacija, konfigūracija ir kristališkumo procentu [9]. Polimerai yra naudojami biomedicinos srityje dėl to, kad jie yra nebrangūs, lengvi, elektriškai laidūs, suderinami su organinėmis ir neorganinėmis medžiagomis [10]. Mokslininkai šias medžiagas tyrinėjo dėl jų terapinio panaudojimo kaip vaistinių medžiagų nešiklio formą, audinių inžinerijoje ar regeneracinėje medicinoje [11]. Naudojant polimerus galima sukurti nešiklio formas įvairioms vaistų klasėms, peptidams, baltymams, mikromolekulėms ir nanomolekulėms. Polimerai gali būti taikomi gaminant mikrosferas, mikrokapsules, nanodaleles, granules, implantus, gelius, plėveles ir kitas nešiklio formas. Viena vaistinių nešiklių formų – polimerinė plėvelė. Norint pagaminti farmacinę plėvelę polimeras turi būti: netoksiškas, neturintis priemaišų, lengvai prieinamas, nebrangus, nedirginantis, beskonis ir pasižymėti geromis drėkinimo [12], mechaninėmis savybėmis [13]. Šioje vaistinėje formoje polimero koncentracija yra labai svarbi, jei koncentracija yra per maža, susidariusi plėvelė gali būti mechaniškai nepatvari, tačiau jei koncentracija per didelė – gali sulėtėti vaistinės medžiagos atpalaidavimas [14]. Norint pagerinti sukurtos plėvelės savybes į jos sudėtį gali būti įterpiamos pagalbinės medžiagos: plastifikatoriai, sukryžavimo agentai, skonio maskavimo ar kvapnios medžiagos. Šios medžiagos plėvelės struktūrai suteikia lipnumą, vienodumą, lankstumą ar kitas savybes, kurios pagerina plėvelės kontaktavimą su organizmo ar organo paviršiumi taip padedant atpalaiduoti vaistinę medžiagą [15].

Polimerinės plėvelės pasižymi deguonies pralaidumu, taip leidžiant biologinei membranai nesudaryti okliuzinio efekto. Šis vaistinių medžiagų rezervuaras gali pasižymėti lipniomis savybėmis, dėl kurių sudaromas tinkamas kontaktas su biologine membrana, taip užtikrinant vietinį poveikį [16]. Taip pat forma išsiskiria lengvu, neskausmingu vartojimu, apsauga nuo bakterijų, yra skirtingų dydžių ir lengvu dozavimu, nes į plėvelės sudėtį yra įterptas tam tikras vaistinės medžiagos kiekis [17]. Plėvelei esant ant žaizdos, leidžiama savaime jai nukristi taip išvengiant pažeisti besiformuojantį audinį ir nesudirginti odos. Ši forma sulaiko drėgmę žaizdoje ir taip prisideda prie reparacijos proceso neleidžiant išsausėti pažeistiems audiniams, ir susidaryti krešuliui. Esant reparacijos procesui padidėja augimo faktorių, vaistinių medžiagų prieinamumas ir palaikomas žaizdos elektrinis gradientas, kuris skatina gijimą [18]. Tačiau plėvelės turi ir trūkumų, tokių kaip galimas žaizdos eksudato susikaupimas, jei naudojama ilgą laiką. Taip pat ribotą vaistinės medžiagos įterpimą į polimerinę matricą, todėl norint pasiekti reikiamą terapinį poveikį gali būti sunaudojamos kelios plėvelės. Nevisos vaistinės medžiagos gali būti įterptos į rezervuarą, dažniausiai įterpiami hidrofilinės vaistinės medžiagos, kurios pasiskirsto polimerinėje matricoje ir yra lengviau atpalaiduojamos (dekstrometorfanas, simetikonas, fenilefrino hidrochloridas, ondansetronas, docusatas) [19, 20]. Vaistinės medžiagos molekulė neturi būti didesnės molekulinės masės kaip 500 g/mol, kad molekulė efektyviai prasiskverbtų per odos barjerus.

#### **1.1.1. Plėvelių gamybos technologijos ir parametrai**

Plėvelių gamybai gali būti naudojami du pagrindiniai būdai: tirpiklio liejimas arba karšto lydalo ekstruzija [21]. Tirpiklio liejimo būdu polimerai, plastifikatoriai ir kitos pagalbinės medžiagos plėvelės gamybos metu yra ištirpinamos lakiame tirpiklyje (vandenyje arba etanolyje). Gautas

homogeninis tirpalas yra išpilstomas į talpyklas (*Petri* lėkšteles) ir talpinamas į džiovavimo įrenginį. Išdžiovinta plėvelė yra supjaustoma ir supakuojama į sandarias talpyklas. Šis būdas turi pranašumų gaminant plėveles, kurių sudėtyje yra medžiagos jautrios karščiui, nes tirpikliui pašalinti reikalinga pakankamai žema temperatūra. Tačiau dėl to gali likti tirpiklio plėvelės galutinėje sudėtyje ir taip sukelti dozavimo netikslumus ar sukelti šalutinį poveikį. Naudojant karšto lydalo ekstruzijos būdą sausi plėvelės ingredientai kaitinami ir veikiamos ekstruderio sraigtu medžiagos ištirpsta ir susimaišo iki vienalytės masės. Gautas lydinys išliejamas į norimas plėvelės formas. Plėvelės storį ir stiprumą galima modifikuoti naudojant ilginimo ritinius, kol medžiaga yra karšta ir lanksti. Vienas pagrindinių šio metodo trūkumų plėvelės komponentų veikimas aukšta temperatūra, dėl kurios gali kilti terminis skilimas. Metodo metu nėra naudojamas vanduo ar kiti lakieji tirpikliai [3]. Įterpiant vaistinę medžiagą į polimero matricą, gali būti naudojami du metodai. Kai vaistinė medžiaga ištirpinama tirpiklyje kartu su polimeru ir kitomis pagalbinėmis medžiagomis. Gautas homogeninis tirpalas išliejamas ir laikomas kol tirpiklis išgaruoja. Taip pat vaistinė medžiaga gali būti išliejama kaip atskiras sluoksnis. Įterpus vaistinę medžiagą į plėvelę vizualiai stebimas plėvelės skaidrumas, homogeniškumas. [22, 23]

Pritaikius naujas plonų plėvelių gamybos technologijas galima kontroliuoti vaistinių medžiagų atpalaidavimą. Šią gamybos technologiją apima *Langmuir – Blodgett* metodas, kurio metu plėvelės kompozicija yra sluoksniuota [24]. Šis metodas tinkamas vaistinių medžiagų tiekimui, nes neriboja molekulės dydžio ar formos ir nereikalauja aukštos temperatūros ar slėgio. Tokių plėvelių kiekvienas sluoksnis substrato paviršiuje ir tarpusavyje sąveikauja absorbcijos būdu. Norint sutvirtinti tokią matricą naudojami polielektrolitai, micelės, nanodalelės ar baltymai. Matricoje medžiagos sąveikauja per elektrostazines sąveikas, vandenilinius ir kovalentinius ryšius [25]. Šios savybės leidžia kontroliuoti vaistinės medžiagos atpalaidavimą. Tačiau gaminant tokias plėveles, reikėtų atsižvelgti į pasirinktus polimerus ir vaistinės medžiagos ryšius tarpusavyje norint pasiekti optimaliausią atpalaidavimą, stabilumą ir žemiausią toksiškumo lygį. Vaistinė medžiaga į tokią matricą gali būti įterpiama iškart liejant plėvelės sluoksnius arba gali būti išliejama kaip dar vienas sluoksnis. Sluoksniuotos plėvelės gamyba yra ciklinis procesas, kurio metu įkrauta medžiaga yra absorbuojama ant pagrindo, o kitas sluoksnis yra priešingai įkrauta medžiaga nei pirmo sluoksnio.

Polimerinės medžiagos yra naudojamos audinių inžinerijoje, dirbtiniuose organuose, regeneracinėje medicinoje ir kontroliuojamo atpalaidavimo sistemose nanomedicinoje ir šios medžiagos pasižymi statine būsena [26]. Norint išspręsti polimero statinę pusiausvyrą buvo sukurtos polimerinės medžiagos, kurios reaguoja į dirgiklius. Plačiausiai naudojami išmanūs polimerai yra termostabilūs polimerai, kuriuose vyksta fazės ar tūrio perėjimas dėl temperatūros pokyčių. Taip pat yra ir kitų polimerų, kurie reaguoja į pH, jonų koncentraciją, elektrinius arba magnetinius laukus ir šviesą. Įvykus dirgiklio poveikiui polimere pakinta fizinė būsena, forma, tirpumas, sąveika su tirpikliais, hidrofiliškas ir lipofiliškas balansas ir laidumas. Pagrindiniai šių polimerų vaistų pristatymo pranašumai yra mažesnis dozavimo dažnis, lengvas paruošimas, norimos terapinės vaistinės medžiagos koncentracijos palaikymas vienkartinėje dozėje, ilgalaikis įterpto vaisto atpalaidavimas, sumažėjęs šalutinis poveikis [27]. Šios išmaniosios medžiagos turi savyje keičiamų dinaminių savybių ir yra jautrios mažiems aplinkos pokyčiams. Tokius polimerus galima pritaikyti: atkuriant ląsteles, nanomedicinoje ir ligų terapijoje.

Transderminių vaistų tiekimo sistemai adhezija yra vienas svarbiausių saugos, efektyvumo ir kokybės parametru [28]. Jei adhezija yra silpna, plėvelė sudaro silpną kontaktą su organizmo paviršiumi ir taip nesuteikiamas visiškas vaistinės medžiagos atpalaidavimas. Dėl netinkamo plėvelės lipnumo, jos turi

būti keičiamos dažniau dėl ko padidėja ir išlaidos. Dažniausiai adhezijai nustatyti naudojamas 180 ° arba 90 ° metodas, kurių metu mėginys yra nulupamas nuo nerūdijančio plieno plokštelės. Kitas svarbus parametras – kohezija, jos metu panašios molekulės traukia vieną kitą, taip didindamos paviršiaus įtempimą ir nesudarydamos jungčių su kitomis molekulėmis [29]. Šis parametras lemia formą ir struktūrą, taip pat elektrinio krūvio pasiskirstymą.

Mechaninis plėvelių stiprumas yra svarbus veiksnys gaminant, pakuojant ir pacientui naudojant šį produktą, išvengiant plėvelės pažeidimų [30]. Nustatant mechanines savybes naudojamas struktūros analizatorius, kuriame integruotas zondas praduria pritvirtintą plėvelę. Atliekant šį tyrimą naudojami trys skirtingi zondai, kurie skiriasi zondo diametru ir kontakto plotu, kad plėvelė būtų veikiami skirtingais mechaniniais poveikiais. Taip pat kompiuterinėmis programomis gali būti apskaičiuojamas: plėvelės patvarumas, išsitempimo procentas ir Young'ų modulis. Young'ų moduliui yra vertinamas plėvelės tvirtumas ar deformacijos procesas. Polimerinės matricos, kurios turi mažą Young'o modulio parametras pasižymi netvirtumu [31]. Plėvelei mechaninių savybių gali suteikti naudojamas polimeras, plastifikatorius, tirpikliai, galutinis plėvelės storis, drėgmė, masė, gamybos būdas, džiovavimo sąlygos.

Morfologinės plėvelės savybės parodo plėvelės struktūrą, kurios tankumas taip pat suteikia plėvelei tvirtumo, lankstumo ir užtikrina nenutrūkstamą vaistinės medžiagos tiekimą. Paviršiaus morfologijai analizuoti naudojami skenuojantys elektroniniai mikroskopai, elektroniniai mikroskopai ir skenuojantys tuneliniai mikroskopai [32].

Siekiant nustatyti cheminius ryšius, kuriuos jungia plėvelę sudarantys polimerai ar kitos naudojamos medžiagos yra atliekama Furje transformacijos infraraudonųjų spindulių spektrometrija arba branduolinio magnetinio rezonanso spektrometrija. Cheminių ryšių nustatymas leidžia suprasti ryšių stiprumą ir molekulių išsidėstymą matricoje, taip pat kitas galimas matricos modifikacijas [33]. Literatūroje teigiama, kad plėvelės storis tiesiogiai koreliuoja su vaistinės medžiagos kiekiu plėvelėje [3]. Idealiu atveju bukalinis plėvelių storis turėtų siekti nuo 50 iki 100 μm. Storį galima išmatuoti skaitmeniniu mikrometru ar skenuojančiu elektronų mikroskopu. Plėvelių masės svyravimai nustatomi siekiant užtikrinti masės vienodumą, nuo kurio priklauso vaistinės medžiagos kiekio efektyvumas. Plėvelių paviršiaus pH svarbu įvertinti dėl galimų šalutinių poveikių, tokių kaip odos, gleivinės ar kito organizmo paviršiaus dirginimo. [32] Drėgmės kiekis plėvelei suteikia tvirtumo, lipnumo. Plėvelėse drėgmės kiekis gali būti nustatomas naudojantis drėgnomačiu arba svėrimo metodu. Šios analizės metu plėvelė yra pasverama ir kaitinama iki 100–120 °C temperatūros iki pastovios masės ir apskaičiuojamas naudojantis formule [34]. Polimerinės matricos tirpumas yra kokybės požymis, kuris patvirtina, kad plėvelė suyra esant tam tikram tirpikliui (vandeniui ar burnos ertmę imituojančiam tirpalui). Suirimo laikas yra svarbus dėl padidėjusio vaistinės medžiagos atpalaidavimo greičio [35].

Vaistinių medžiagų absorbcija yra svarbus veiksnys norint sužinoti, kiek veikliosios medžiagos yra atpalaiduojama iš plėvelės rezervuaro. Norint nustatyti kiekį, yra atliekami *in vitro* tyrimai, kurių metu taikomos *Franz* tipo difuzinės celės [34]. Šio tyrimo metu naudojama: akceptorinė terpė, kurioje tirpsta vaistinė medžiaga; membrana, kuri skiria akceptorinę terpę nuo donorinės fazės ir donorinė fazė – vaistinės medžiagos nešiklis. Akceptorinės terpės mėginiai imami tam tikrais laiko intervalais ir analizuojami spektrofotometriškai, siekiant nustatyti atsipalaidavusią vaistinę medžiagą prie tam tikro bangos ilgio. Atliekant *ex vivo* tyrimą galima nustatyti vaistinės medžiagos skvarbą per odos ar burnos barjerus [36]. Tyrimo metu išsiaiškinama vaistinių medžiagų absorbcijos kinetika ir biologinis

prieinamumas iš nešiklio formos. Kiekviena vaistinė medžiaga turi savo audinių pralaidumą, perfuzijos greitį, rišimąsi prie audinių, vaistų sąveikos profilį ir išskyrimo greitį. Nustačius medžiagų absorbcijos kiekį galima parinkti optimalesnes dozes, siekiant geriausio terapinio poveikio. [31]

### 1.1.2. Plėvelių pritaikymo galimybės

Lyginant su kitomis vaisto vartojimo formomis plėvelės yra vienas perspektyviausių ir efektyviausių terapinių būdų epitelyje [37]. Plėvelės gali būti plačiai naudojamos pediatrijoms, geriatrinėms, psichinėms ligoms sergantiems pacientams, dėl lengvo vartojimo išvengiant užspringimo ar uždusimo rizikos [3]. Burnoje tirpstančios plėvelės išpopuliarėjo gana greitai, dėl jų lengvo dozavimo, prailginto ar staigaus vaistinės medžiagos atpalaidavimo padėjus po liežuviu, ant žando ar gomurio. Burnos gleivinė pasižymi didele kraujagyslių periferija, dėl greitos kraujotakos ( $24 \text{ ml/min/cm}^2$ ), tai leidžia tiesiogiai pereiti į sisteminę kraujotaką išvengiant pirminio metabolizmo kepenyse. Gleivinėje lipnios plėvelės gali sudaryti kontaktą su epiteliu, dėl to suteikiamas didesnis biologinis prieinamumas, lyginant su tirpalais ar suspensijomis. Tokia vaistinės medžiagos nešiklio formą sudaro hidrofilinis polimeras, kuris sudrėkintas brinksta ir tvirčiau prilimpa prie gleivinės paviršiaus. Literatūroje pateikiama, kad maksimalus vartojimo laikas yra 4–6 valandos, atsižvelgiama ir į plėvelės dydį ir vaistinės medžiagos dozę [38]. Burnoje tirpstančios plėvelės gali būti taikomos gydyti alerginiam rinitui, konjunktyvitui ir lėtinei dilgėlinei. Į tokios plėvelės matricą yra įterpiamas antihistamininis vaistas – loratidinas, kuris gali būti greito veikimo ar pailgintos trukmės atsižvelgiant į pasirinktą polimerą [39].

Skaidrios polimerinės plėvelės gali būti panaudojamos vaistinių medžiagų tiekimui į akis. Akis pasižymi sudėtinga struktūra, kuri apsaugo šį jutimo organą nuo išorinių veiksnių, dėl kurių tik < 5 % suvartotos dozės yra absorbuojama naudojant akių lašus [40]. Nors kitos vartojimo formos geliai ir tepalai pasižymi geresnėmis savybėmis nei akių lašai, tačiau ilgainiui, juos ašarų tirpalas praskiedžia ir dėl to sumažėja biologinis prieinamumas. Polimerinės plėvelės pasižymi ilgesne vartojimo trukme, taip prailginant vaistinės medžiagos tiekimą, sumažina sisteminį poveikį, padidina biologinį prieinamumą, pagerina paciento būklę. Tokių plėvelių panaudojimas gali būti taikomas glaukomos atveju, kai į plėvelės matricą yra įterpti drėkinamieji akių preparatai ar vaistinė medžiaga (timolis) [41]. Naudojant tokią plėvelę, visą vaistinės medžiagos atpalaidavimo laiką akis yra drėkinama, taip apsaugant akį nuo sausėjimo.

Polimerinės plėvelės gali būti naudojamos kaip danga kietoms vaistinėms medžiagoms [42]. Šis panaudojimas gali pagerinti vaisto išvaizdą, kuri leistų tiek sveikatos priežiūros specialistams, tiek pacientams lengviau atpažinti. Plėvelė gali pagerinti vaistinės medžiagos cheminį stabilumą, suteikti apsaugą nuo aplinkos sąlygų (šviesos, deguonies ar vandens garų) [43]. Į plėvelės matricą įterpus kvapnias medžiagas gali būti paslepiamas nemalonus skonis ar kvapas. Dažnai tokios dangos yra naudojamos dengiant tabletes. Atsižvelgiant į atpalaidavimo trukmę pasirenkamas polimeras, kuris gali lengvai tirpti vandenyje, taip sukeliamas greitesnis vaistinės medžiagos atpalaidavimas. Naudojant polimerus, kurie sunkiau tirpsta vandenyje yra sukuriama uždelstas vaistinės medžiagos atpalaidavimas. Taip pat norint sukurti uždelstą atpalaidavimą, yra naudojami polimerai, kurie reaguoja į pakitusį pH. Tokiu būdu esant skrandyje (rūgštis pH) plėvelė išlieka nepakitusi, o plonojoje žarnoje (šarminis pH), dėl pakitusios pH plėvelės funkcinės grupės jonizuojasi ir pradeda tirpti [44]. Naudojant tokias dangas yra apsaugoma skrandžio gleivinė nuo vaistinės medžiagos (pavyzdžiui aspirino) dirginančio poveikio.

Transderminės vaistų tiekimo sistemos pasižymi perspektyvia alternatyva siekiant tolygesnės vaistinės medžiagos koncentracijos, ilgalaikiu medžiagos atpalaidavimu ir galimybe pašalinti vaistinę formą, jei pastebimos nepageidaujamos reakcijos [45]. Vaistų vartojimo per odą tikslas yra vietinis odos ligų gydymas, vaistus absorbuojant sisteminėje kraujotakoje [16]. Šis vartojimo būdas pasižymi dideliu paviršiaus plotu ir lengvu vartojimu. Tai puiki alternatyva geriamiems vaistams ar injekcijoms po oda. Vaistinės medžiagos absorbcijos per odą greitis priklauso nuo odos fiziologinių ir fizikinių-cheminių savybių ir nuo vaisto pristatymo sistemos. Dozavimo formos gali būti: kremai, pleistrai, plėvelės. Plėvelės yra vaistinės medžiagos rezervuarai, kurie pasižymi lipniomis savybėmis, užtikrina tikslų veikimą tam tikroje odos vietoje, taip prailgindami vaistinės medžiagos atpalaidavimą ir pagerindami terapinį efektą. Plėvelės gali būti naudojamos aknei gydyti, į jų sudėtį įterpus vaistinę medžiagą (eritromciną) [46]. Tokiu būdu yra sukuriamas ilgalaikis atpalaidavimas ir išvengiama šalutinio poveikio vartojant per *os*.

## 1.2. Pagalbinių medžiagų charakterizavimas ir pritaikymo galimybės plėvelių gamyboje

Natūralūs polimerai yra makromolekuliniai junginiai, kurie natūraliai yra randami gamtoje [47]. Šie polisacharidai gaunami iš atsinaujinančių išteklių, tokių kaip augalų, gyvūnų ir mikroorganizmų [48]:

- iš daugialąsčių augalų – krakmolos, celiuliozė ir eksudatiniai sakai;
- iš dumblių – alginatai, galaktanai ir karageninas;
- iš gyvūnų – chitinas, chitosanas, glikozaminoglikanai ir hialurono rūgštis;
- iš mikroorganizmų – dekstranas, gelano guma, pululanas, ksantano guma ir bakterinė celiuliozė.

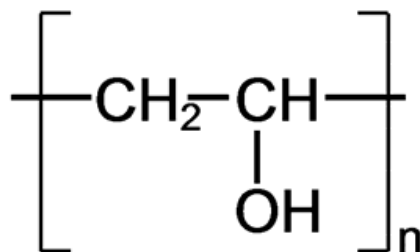
Natūralių polimerų pagrindu pagaminta vaistų pristatymo sistema pasižymi, geresniu efektyvumu, kurio metu pagerėja vaistinių medžiagų pasiskirstymas organuose – taikiniuose [49]. Naudojami polimerai yra lengvai prieinami, biologiškai suskaidomi, pasižymintys skirtinga molekuline mase, viskoelastinėmis savybėmis, biosuderinamumu, fazių pereinamosiomis savybėmis ir priimtinu skoniu. Be šių privalumų yra ir trūkumų: galimi mikrobu užkrėtimai ir sunkiųjų metalų likučiai polimero žaliavoje. Atliekant natūralių polimerų išgavimą iš natūralių šaltinių, yra naudojami skirtingi ištekliai (reagentai) ar išgavimo technologijos. Tokių polimerų žaliavose gali būti priemaišos, kurios gali organizme sukelti nepageidaujamas imunines reakcijas. Taip pat pats išgavimo procesas yra lėtas, nes priklauso nuo aplinkos ir daugelio kitų veiksnių, kurių žmogus negali pakeisti. Natūralūs polimerai naudojami vietiniam vaisto pristatymui kaip geliuojantys agentai, emulsikliai, stabilizatoriai, tirštikliai [50].

Sintetiniai polimerai yra gaminami sintezės būdu, dažniausiai polimerizacijos metodu [51]. Polimerizacijos metodas yra skirstomas į grandinės augimo polimerizaciją ir laipsniško augimo polimerizaciją [52]. Polimerams, kurie yra sudaryti iš anglies–anglies struktūros yra taikomas grandinės augimo polimerizacijos mechanizmas [53]. Šį mechanizmą sudaro grandinės inicijavimo, elongacijos ir terminacijos etapai, kurių metu yra pridedami monomerai prie aktyvios grandinės. Polimerai, kurių grandinėje yra heteroatomų, sintetinami laipsniško augimo polimerizacijos metodu. Šio mechanizmo metu polimero molekulė masė padidėja, dėl dviejų molekulių prisijungimo, kurio metu vyksta polikondensacija ir polipridėjimas. Kondensacijos metu pašalinamos mažos molekulės, tokios kaip vanduo, alkoholiai ar druskos rūgštis. O polipridėjimo reakcijos metu nukleofilinėms grupėms reaguojant su elektrofilinėms dalimis ilginama polimero grandinė. Šiuo metodu pagamintos sintetinės polimerų matricos gali būti naudojamos tiekiant vaistus.

Sintetiniai polimerai yra skirstomi į biodegraduojančius ir nebiodegraduojančius. Nebiodegraduojantys polimerai pasižymi biologiniu inertiškumu ir organizmas lengvai juo priima išvengiant atmetimo reakcijos. Tokia struktūra pasižymi: polietilenas, polipropilenas, polistirenas, politetrafluoretilenas ir kiti polimerai. Tokie polimerai yra naudojami medicinos priemonėse: chirurginiuose siūluose, ortopediniuose implantuose, lūžių fiksavimo įtaisuose, kateteriuose ir dializės vamzdeliuose [52]. Arba kaip ilgalaikiai vaistinių medžiagų nešikliai kontracetinių hormonų produktuose. Biodegraduojantys sintetiniai polimerai turi daugiau privalumų medicinoje. Polimerus galima gaminti įvairių formų, su norimomis morfologinėmis savybėmis, kurios paspartintų audinių augimą. Įterpus į polimerinę matricą junginius su funkcinėmis grupėmis galima paskatinti audinių regeneraciją. Šia struktūra pasižymi: poliglikolio rūgštis, polilaktidas, polikaprolaktonas, polivinilo alkoholis ir kiti [54]. Biodegraduojantys polimerai gali būti naudojami rezorbuojamuose siūluose, vaistų tiekimo sistemose (plėvelėse, pleistruose) ir ortopediniuose įtvaruose. Lyginant sintetinius polimerus su natūraliais jie pasižymi mažu tankiu, drėgmės atsparumu. Sintetiniai polimerai dažnai yra sudaryti iš skirtingų molinių masių ir skirtingų cheminių molekulių mišinių.[55]

### 1.2.1. Polivinilo alkoholio charakteristikos

Polivinilo alkoholis (PVA) yra sintetinis polimeras, kuris pirmą kartą buvo susintetintas 1924 m. mokslininkų Hermano ir Haehnelio [56]. Polimeras pasižymi mechaninėms savybėms, biosuskaidomas, termoplastinis, palankus gyviems audiniams, nekancerogeniškas ir netoksiškas [57]. PVA yra kreminės arba balkšvos spalvos, beskonis, bekvapis, granuliuotas, miltelių ar kristalinio pavidalo linijinis polimeras (1 pav.). Polivinilo alkoholis vienas perspektyviausių polimerinių junginių, kuris gali būti panaudojamas ne vien elektronikoje, tekstilėje ar maisto pramonėje, bet ir biomedicinoje.



1 pav. Polivinilo alkoholio cheminė struktūra

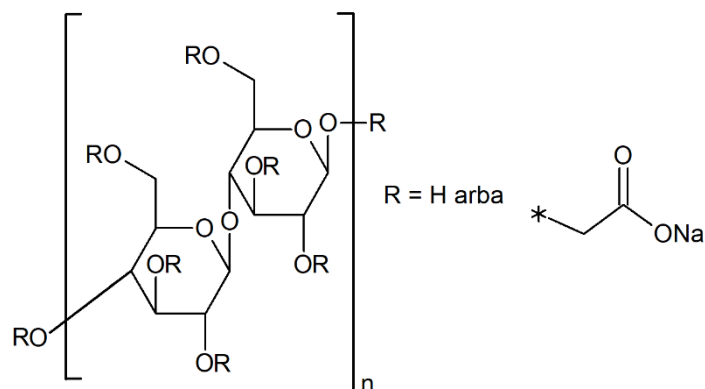
Struktūrinės PVA savybės priklauso nuo polimero molekulinės masės ir hidrolizės laipsnio, tai yra nuo vinilo alkoholio kiekio polimere. Padidėjus vinilo alkoholio kiekiui polimero struktūra daugiau kristalizuojasi, padidėja tarpmolekulinė sąveika, lydymosi, stiklinimo temperatūra ir tirpumas vandenyje. Polimere  $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$  n svyruoja nuo 500 iki 5000, tai yra susiję su molekulinės masės pokyčiu, kuris proporcingai didėja nuo 20 000 iki 200 000 daltonų. Fizikiniai PVA požymiai: tankis, kristališkumas, plėvelės formavimas, tirpumas tirpiklyje, molinis tūris, polimerizacijos laipsnis priklauso nuo hidrolizacijos laipsnio, kristalų nusodinimo, molekulinės masės ir drėgmės [6]. Fizikinius ir mechaninius požymius lemia hidroksilo grupių skaičius polimero molekulėje. Hidroksilo grupės molekulei suteikia: hidrofiliškumą, apdorojamumą, šiluminį stabilumą, emulsines ir barjerines savybes, biologinį suderinamumą su audiniais ir plėvelės formuojančias savybes [58]. Mažas hidroksilo grupių dydis leidžia grandinėms palaikyti plokščią zig-zago struktūrą. Dėl šios struktūros, kaip kristalinių užpildų polimeras pasižymi aukščiausia skilimo temperatūra (85 °C). Šie užpildai

susidaro, dėl vandenilinių jungčių esančių tarp hidroksilo grupių. PVA pasižymi mažu elongacijos lūžiu, virimo temperatūra (228 °C) ir lydymosi temperatūra (200 °C) [58].

Polimeras yra vienas geriausiai vandenyje tirpstančių hidrofilinių polimerų, tačiau netirpus alifatiniuose ir aromatinuose angliavandeniuose, aliejuose, ketonuose, esteriuose. Norint sustiprinti polimero stabilumą vandeniuose tirpaluose, jis yra ištirpinamas kryžminimo metodu arba modifikuotomis reakcijomis. Dėl nestabilios prigimties polimeras yra sintetinamas polimerizuojant jo struktūrinį monomerą (vinilo alkoholi) [56]. Komerciškai sintezuojant PVA pagrindinė polimerizacijos žaliava yra vinilo acetatas. Polimero kiekis turi įtakos galutinės medžiagos fizinėms savybėms. Jei yra mažas polimero kiekis, susidaro silpni, lengvi produktai, nes skystis gali laisvai judėti matricoje, o didelis polimero kiekis lemia matricos kietumą ir stiprumą [7]. Šis polimeras plačiai naudojamas maišant su kitais biopolimerų junginiais ar kitais polimerais su hidrofilinėmis savybėmis. Jo taikymas pagerina polimerinių plėvelių mechanines savybes dėl struktūros ir hidrofilinių savybių. Suformuotos plėvelės pasižymi elektriniu statiškumu, geru optiniu pralaidumu, blizgesiu, mažu deguonies pralaidumu. Pagamintos PVA plėvelės gali būti naudojamos kaip kontroliuojamo atpalaidavimo vaisto sistema, antioksidacijai, dirbtinei kasai, hemodializei ar implantuojamoms medžiagoms [57].

### **1.2.2. Karboksimetilceliuliozės natrio druskos charakteristikos**

Celiuliozė yra natūralus polimeras, kuris pirmą kartą buvo aprašytas 1838 metais prancūzų chemiko A. Payen. [59]. Celiuliozė yra gausiausias biopolimeras gamtoje, nes yra vienas iš pagrindinių augalų ląstelių sienelių komponentų. Dažniausiai sutinkami cheminės žaliavos celiuliozės dariniai: karboksimetilceliuliozė, celiuliozės acetatas, metilceliuliozė, hidroksietilceliuliozė, hidroksipropilmetilceliuliozė. Karboksimetilceliuliozės natrio druska (KMC Na) yra pagrindinis celiuliozės eteris (2 pav.) [60]. KMC Na sintezę sudaro dvi reakcijų stadijos, tai merserizacijos ir estrifikacijos, kurios dažniausiai atliekamos vandens ir alkoholio mišiniuose [61]. Pirmiausia celiuliozė yra apdorojama natrio šarmu, šios reakcijos metu gaunama aktyvuota šarminė celiuliozė. Šis produktas yra veikiamas natrio monochloroacetatu. Tokiu būdu gauta KMC Na pasižymi netoksiškumu, biologiniu suderinamumu ir nedirginamu, todėl gali būti naudojamas kaip priedas tokiose srityse, kaip maisto pramonė, kosmetikoje, farmacijoje, tekstilėje. Taip pat KMC Na gali būti gaunamas iš įvairių natūralių celiuliozės šaltinių, augalų pluoštų atliekų, bakterijų. KMC Na yra natūralus polielektrolitų polimeras, kuris geba absorbuoti tam tikrą kiekį vandens ir tuo pačiu sulaikyti drėgmę [48]. KMC Na yra jautrus pH pokyčiams ir jonų jėgai. Dėl elektrostatinė krūvių sujungtų tinklu, KMC Na pasižymi paburkimu [62]. Polimeras stabilus yra plačiame pH intervale 3,5–10, tačiau pH viršijus KMC Na tirpalų klampumas mažėja ir celiuliozės grandinės skyla negrįžtamai [63]. Parūgštinus žemiau pH 3, KMC Na nusėda dėl rūgštingumo iki atitinkamos protonuotos formos ir susidaro tarpmolekuliniai vandenilio ryšiai tarp karboksi grupės.



2 pav. Karboksimetilceliuliozės natrio druskos cheminė struktūra

KMC Na yra tinkama danga milteliams ir tabletėms, kuri naudojama skrandžio ir žarnyno vaistams tiekti [63]. Iš KMC Na pagaminta plėvelė netirpsta rūgščioje skrandžio terpėje. Plėvelės, kurių pagrindą sudaro KMC Na mechaninės savybės silpnėja, didėjant drėgmės kiekiui, tačiau polimeras pasižymi geromis pasiskirstymo savybėmis maišant matricoje su kitais polimerais [64] KMC Na taip pat naudojamas formuojant gelius, kaip suspensijų, emulsijų, purškalo ir biologiškai lipnių tablečių stabilizatorius, tirštiklis ir rišiklis. Kosmetikos pramonėje naudojamas odontologinėse medžiagose, tokiose kaip dantų pastose ar geliuose.

### 1.2.3. Plastifikatoriai ir kitos pagalbinės medžiagos

#### 1.2.3.1. Plastifikatoriai

Plastifikatoriai yra mažos molekulinės masės, ciklinės arba linijinės anglies grandinės junginiai. Tai organiniai esteriai, fosfatų esteriai, riebalų rūgščių esteriai ir glikolio dariniai [14]. Šiuos junginius sumaišius su polimerais, polimerinės matricos tūris padidėja, pagerėja mobilumas ir sumažėja stiklinimo temperatūra [65]. Polimerų tinklas tampa mažiau tankus, dėl sumažėjusių tarp molekulių jėgų, pagerėja plėvelių lankstumas, stiprumas, palengvėja apdorojimas, išlaikomas vientisumas, neleidžiama formuoti poroms, įtrūkimams [66]. Plastifikatoriai gali paveikti vaistinių medžiagų tirpumą ir adsorbciją. Per didelę jų koncentraciją gali sukelti atsparumą drėgmei dėl, kurios gali kilti problemos dėl stabilumo ir plėvelės lipnumo [67]. Renkantis plastifikatorių yra atsižvelgiama į plastifikatoriaus suderinamumą su polimeru. Šis suderinamumas turi didelę reikšmę efektyviam plastifikavimui, poliškumui, prijungimui prie vandenilio, dielektrinės konstantos ir tirpumo parametrų. Kitas svarbus parametras yra tirpumas, nes plastifikatoriams, kurių tirpumas yra panašus į polimero reikia mažiau energijos juos solvatuoti. Lydymosi ar geliacijos temperatūra taip pat yra susijusi su plastifikatoriaus tirpumu ir jo molekulių dydžiu [66]. Dažniausiai naudojami plastifikatorių pavyzdžiai: glicerolis, propilenas, glikolis, citrato dariniai, polietilenglikolis, acetiltributilcitratas, dibutilftalatas, dimetilftalatas, trigliceridas [12, 14].

Polimerų plėvelėse naudojami plastifikatoriai yra skirstomi į vandenyje tirpius ir netirpius [66]. Hidrofiliniai plastifikatoriai ištirpsta vandenyje, kai pridedami į polimerų dispersijas ir jei pridedama jų didesnis kiekis, padidėja vandens difuzija polimerinėje matricoje. Šie plastifikatoriai gali sukelti fazių atskyrimą, dėl kurio prarandamas plėvelės lankstumas arba susiformuoja netolygi plėvelė. Tuo pačiu plėvelėje gali padidėti vandens garų pralaidumas. Priešingai, hidrofobiniai plastifikatoriai užpildo plėvelės mikro plyšius ir dėl to sumažėja vandens suvartojimas. Tokių plastifikatorių įsisavinimas polimerinėje matricoje gali būti pasiektas optimaliu greičiu maišant



plastifikatorių su polimeru. Polimerinių matricų plastiškumo laipsnis priklauso nuo plastifikatoriaus cheminės struktūros (molekulinės masės ar funkcinių grupių).

Paprastai, plėvelių formavimo kompozicijoje yra vaistinių medžiagų, pagalbinių medžiagų (polimerai ir plastifikatoriai ar kitos medžiagos gerinančios praskisvertimą) ir lakiųjų tirpiklių, kurie gali transformuoti skystį į plėvelę. Keli faktoriai, tokie kaip fizikinės-cheminės vaistinių medžiagų savybės, polimero ir plastifikatoriaus rūšys ir koncentracijos keičia susiformuojančios plėvelės savybes [68]. Literatūroje teigiama, kad reikėtų atsižvelgti į vaistinių medžiagų tirpumą polimerinėje plėvelėje, kuris nusako vaistinės medžiagos atpalaidavimą [16].

### 1.2.3.2. Kitos pagalbines medžiagos

Tarp dviejų polimerinių grandinių esančias jungtis (kovalentines ir jonines) galima pakoreguoti naudojant sukryžavimo agentą (*ang.* crosslinking agent). Naudojant šį sukryžavimo agentą galima keisti fizikines polimerų savybes ir modifikuoti vaistinių medžiagų išskyrimą [69]. Polimerinių junginių sukryžavimo agento tankiui yra svarbus polimerų vidutinis porų dydis, molekulinę masę. Didėjant sukryžavimo tankiui, vandens difuzija į polimero matricą sumažėja [31]. Vienas iš dažniausiai naudojamų sukryžavimo agentų yra citrinės rūgštis. Tai natūrali organinė rūgštis, esanti citrusiniuose vaisiuose ir kai kuriose uogose [70]. Ji netoksiška, nes yra organizmo metabolizmo produktas visose gyvybingose ląstelėse. Ši rūgštis turi tris karboksilo grupes, kurios gali sudaryti esterinius ryšius su polisacharido hidroksilo grupėmis ir taip pagerinant plėvelių mechanines savybes. Norint pagerinti biopolimerinės plėvelės atsparumą vandeniui gali būti naudojami sukryžavimo agentai, tokie kaip glutaraldehydas, glioksalis, epichlorohidrinai, natrio trimetafosfatas ir boro rūgštis, tačiau reikėtų atsižvelgti į naudojamą koncentraciją.

Kad būtų užslepiamas kartus vaistinių medžiagų skonis į plėveles gali būti įterpiami skonį maskuojantys agentai – saldikliai. Saldikliai yra svarbūs komponentai burnoje tirpstančioms plėvelėms. Gali būti naudojami tiek natūralūs, tiek sintetiniai saldikliai. Natūralūs – sacharozė, fruktozė, dekstrozė, gliukozė, skysta gliukozė ir maltozė, o sintetiniai – sacharinas, aspartas, sorbitolis, manitolis. [32] Dirbtiniai – sintetiniai saldikliai gali būti naudojami pacientams sergantiems diabetu.

Seilių stimulatoriai, tai medžiagos, kurios paspartina seilių gamybą ir dėl jų kiekio padidėjimo žandikaulyje pradeda irti plėvelės matrica. Seiles stimuliuojančios medžiagos – rūgštys, tokios kaip citrinės rūgštis, vyno rūgštis, askorbo rūgštis ir obuolių rūgštis. [23, 32] Šios medžiagos gali būti naudojamos maišant kartu, jie gali sudaryti 2–6 % plėvelės masės. Taip pat nedaug saldiklių, tokių kaip gliukozė, fruktozė, ksilozė, maltozė, laktozė.

Stabilizatoriai ir tirštikliai pagerina klampumą ir konsistenciją polimeriniuose tirpaluose. Natūralios gumos: ksantino, karagenino ir celiuliozės dariniai gali būti naudojami kaip šie agentai. Kitos medžiagos, tokios kaip emulsikliai ir paviršiuje aktyvios medžiagos gali prisidėti prie plėvelių pagerinimo savybių.[12]

Skverbimosi stiprikliai tai papildomos medžiagos naudojamos burnos gleivinės plėvelėse [23]. Tai medžiaga, kuri pagerina vaistinės medžiagos patekimą sisteminę kraujotaką. Labiausiai paplitusios skverbimosi skatinančios medžiagos yra riebalų rūgštys, paviršiaus aktyvios medžiagos ir alkoholiai. [32]

Kvapnios medžiagos yra svarbios burnos gleivinėje tirpstančioms plėvelėms. Naudojami kvapnieji: aliejai – pipirmėčių, cinamono, šaltmėtės, muskato, vaisiai – vanilės, kakavos, šokolado, citrusinių. Kvapui užmaskuoti reikalingas skonio kiekis priklauso nuo skonio rūšies ir jo stiprumo. Šios medžiagos sudaro iki 10 % plėvelės masės. [23, 32]

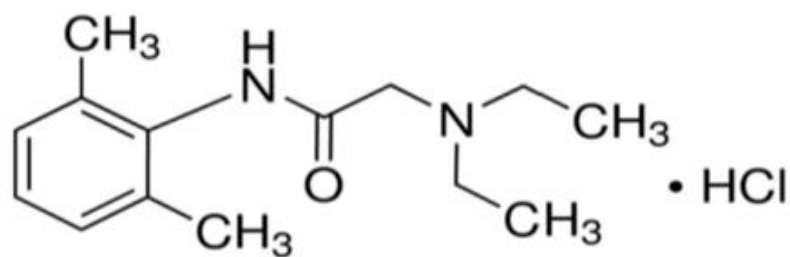
### 1.3. Lidokaino hidrochlorido charakterizavimas

Vietiniai anestetikai laikinai arba grįžtamai neleidžia nervų ląstelėms siųsti stimulus į smegenis [71]. Tai vyksta, kai vaistinė hidrofobinė molekulė pereina ląstelės membraną. Tuomet būdama citoplazmoje prisijungia vandenilį ir tampa hidrofiline molekule, kuri blokuoja natrio ir kitų jonų kanalus, esančius nervų ląstelių membranose. Tokiu būdu neuronai negali būti depoliarizuojami ir taip nesklinda nervinis impulsas nervinėmis skaidulomis. Tokie vaistai yra naudojami stipriam arba lėtiniam skausmui malšinti.

Kliniškai naudojami vietiniai anestetikai turi bendrą cheminę struktūros charakteristiką, kuri yra sudaryta iš trijų cheminių dalių: hidrofilinė dalis, lipofilinis benzeno žiedas ir tarpinė grandinė. Struktūroje esanti aromatinė grupė suteikia tirpumą lipiduose ir tai leidžia molekulei prasiskverbti pro membranas. Tarpinė grupė gali būti amido ar esterio grupė, kuri leidžia vaistinę medžiagą klasifikuoti į dvi grupes: esterinio arba amidinio tipo vietinius anestetikus. Taip pat ši molekulės dalis yra atsakinga už molekulės tirpumą vandenyje. [72]

Dažniausiai naudojami amidų tipai: lidokainas, bupivakainas, dibukainas, mepivakainas, ropivakainas ir artikainas tuo tarpu iš esteriu: benzokainas, tetrakainas, proparakainas, prokainas ir chlorprokainas. Amidų tipo anestetikai yra stabilesni ir jų poveikis ilgesnis, nei esterio tipo. Esterio ir amido tipo anestetikų metabolizmas taip pat skiriasi. Amido tipo anestetikai yra metabolizuojami kepenyse, amidazės metabolizmas yra daug lėtesnis nei plazmos hidrolizė, todėl amidai yra labiau linkę kauptis, kai vartojama nepertraukiamai infuzija. Šio tipo anestetikų pusinis periodas yra 1,8–6 val. Dauguma kliniškai naudojamų vietinių anestetikų yra dviejų formų: laisvos bazės arba druskos pavidalu. Druskos formoje esantys anestetikai geriau tirpsta vandeninėse terpėse, todėl jie geriausia vaistų tiekimo sistema. Druska būdama silpna baze gali egzistuoti kaip tirpalas nejonizuota laisva bazė, kuri yra lipofiliškesnė arba kaip teigiamai įkrautas katijonas. Šios abi rūšys yra susijusios su laidumo blokavimo procesais. Kiekvienas vaistas pasižymi jam būdingu pKa, kuo arčiau pKa audinių pH, tuo greičiau prasideda vaistinės medžiagos atpalaidavimas, nes didėja susidarancios laisvosios bazės procentais. [71, 72, 73]

Lidokainas tai yra amido tipo lokalus anestetikas, kuris pirmą kartą buvo susintetintas švedų chemiko Nils Lofgren 1943 metais ir tuomet šiam junginiui suteiktas ksilokaino pavadinimas [73]. Lidokaino hidrochloridas (2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl) acetamido hidrochloridas) yra balti, bekvapiai, kristaliniai milteliai, turintys šiek tiek kartų skonį (3 pav.) [74]. Molekulė gerai tirpsta vandenyje, etanolyje ir organiniuose tirpikliuose, lydymosi temperatūra apie 75 °C [75]. Lidokaino hidrochloridas yra silpna rūgštis, kurios pKa 7,9 (22 °C temperatūroje). Molekulės jonizuota forma priklauso nuo pH. Molekulė yra teigiamai įkrauta, kai pH < 7,9, tuo jis yra geras kandidatas jonoforetiniam pristatymui. Maisto ir vaistų administracija (*ang.* Food and Drug Administration) pateikia JAV užregistruotas vaistines formas, kuriose yra lidokaino hidrochloridas: injekcija, gelis ir tirpalas.[76]



3 pav. Lidokaino hidrochlorido cheminė struktūra

Skausmas sukeltas adatų atliekant lokalią anesteziją yra vienas pagrindinių dalykų, kuris atbaido pacientus nuo odontologinių procedūrų [73]. Vietiniai anestetikai sukelti naudojami tirpalai ir geliai turi netinkamą sukibimą su audiniais, dėl kurių pacientui burnoje yra jaučiamas nemalonus skonis, diskomfortas. Norint to išvengti gali būti naudojamos bioadhezinės plėvelės, kurios lengvai prilimpa prie anestezuojamos vietos. Šios vaistinės formos vartojimas sumažina toksinio poveikio riziką, padidina lokalių anestetikų koncentraciją gleivinės audiniuose ir tuo pačiu sumažina reikiama veikliosios medžiagos koncentraciją reikalingą efektyviam poveikiui suteikti. Lidokaino hidrochloridas suteikia greita anestezinį poveikį per 15–30 minučių, o alergenai yra minimalūs [77]. Atliekant odontologines procedūras dažniausiai lidokaino hidrochlorido dozė yra 2 % 6 mg dozė, kurios infiltracija prasideda per 5 min, o poveikis minkštesniems audiniams trunka 2 valandas. Plazmoje lidokaino junginys priklauso nuo vaisto koncentracijos, jo dalis mažėja didėjant koncentracijai. Kai koncentracija yra 1–4 μg laisvosios bazės 1 ml, 60–80 % lidokaino jungiasi su baltymais. Surišimas priklauso nuo alfa-1-rūgšties glikoproteino koncentracijos plazmoje. 2–3 % lidokaino hidrochloridas kartus su vazokonstruktoriumi gali sukelti patinimą ir gilią anesteziją pulpoje maždaug 60 minučių, o minkštųjų audinių anestezija trunka nuo 3 iki 5 valandų [73].

#### 1.4. Polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos plėvelių gamybos technologijos apibendrinimas

Polimerų mišinys yra homogeninis arba heterogeninis mišinys, sudarytas mažiausiai iš dviejų polimerų ar kopolimerų struktūrų. Šie polimerai gali sąveikauti chemiškai arba fiziškai priklausomai nuo struktūrinių savybių, o jų fizinės savybės gali skirtis nuo pirminių komponentų. Norint gauti plėvelę su pageidaujamos savybėmis, skirtingų polimerų maišymas yra vienas reikšmingiausių būdų vertinant ekologiniu ir ekonominiu požiūriu.[78]

Siekiant pagerinti natūralių polimerų savybes, plėvelių gamyboje gali būti naudojami sintetiniai polimerai. Gomez-Aldapa su kolegomis tyrimo metu pastebėjo, kad iš natūralaus polimero – krakmolo gamintos plėvelės pasižymėjo prastomis mechaninėmis savybėmis [79]. Norint tai pakeisti buvo naudojamas sintetinis polimeras – PVA ir plastifikatorius – glicerolis. Tiek krakmolas, tiek PVA yra junginiai, kurie turi polines hidroksilo grupes (-OH), tarp kurių susidaro tarpmolekuliniai ir vidiniai vandeniliniai ryšiai. Šie ryšiai pagerino plėvelių vientisumą ir modifikavo jų funkcines savybes. Pagaminta plėvelė vizualiai atrodė vienalytė, be matomų fazių atsiskyrimų. Autoriai teigia, kad tokį rezultatą galėjo lemti fosfatinių grupių buvimas bulvių krakmolo amilopektino grandinėse. Taip pat plėvelių kompozicijos, kuriose PVA buvo daugiau nei 40 % pasižymėjo stipresnėmis mechaninėmis savybėmis ir didesniu vandens garų laidumu.

Yadavas su kolegomis tyrimo metu atsižvelgdami į fizikines-chemines ir biologines savybes gamino plėveles, kurių pagrindą sudarė pusiau sintetinis polimeras karboksimetiltamarino guma ir sintetinis

polimeras PVA. Gaminant plėvelės mišinį naudojamas sukryžavimo agento mišinys (1:1:0,1 gliutaraldehydas: etanolis: druskos rūgštis). Taip pat tyrimo metu buvo ruošiamos plėvelės tais pačiais komponentais įkrautos ciprofloksacino hidrochloridu. Pagamintos plėvelės vizualiai turėjo susiraukšlėjusius fragmentus, kurie galėjo atsirasti dėl atsiskyrusių matricos fazių. Plėvelės, kurių sudėtyje buvo PVA pasižymėjo geresnėmis standumo ir mechaninėmis savybėmis. Taip pat plėvelės su vaistine medžiaga pasižymėjo slopinamuoju poveikiu *E. coli*, tai rodo, kad vaistinė medžiaga iš matricos buvo atpalaiduota. [80]

Reveny ir kolegos tyrimo metu gamino plėvelę, kurios matricą sudarė skirtingos PVA, hidroksipropilmetilceliuliozės ir plastifikatorius – polietilenglikolis 400 kompozicijos [81]. Pagamintos polimerų kompozicijos pasižymėjo geru homogeniškumu. Matricos, kurių didesnę dalį sudarė hidroksipropilceliuliozė pasižymėjo grublėtu paviršiumi, o kompozicijos su didesne PVA koncentracija pasižymėjo lygiu paviršiumi bei geresnėmis brinkimo savybėmis. Šios savybės suteikia lengviau ir greičiau atpalaiduoti vaistinę medžiagą.

Vinklarkova su kolegomis tyrimo metu pastebėjo, kad plėvelės, kurių matricose yra KMC Na yra daugiausia skirtos vartoti per burną, tačiau naudojamą ir žaizdų gydyme. Norint naudoti šią plėvelę žaizdų gydyme buvo nuspręsta, paruošti plėvelę, kurioje būtų rūgščioji KMC Na forma, kuri netirptų vandenyje ir pasižymėtų drėkinamos savybėmis. Tyrimo metu buvo gaminamos plėvelės KMC Na pagrindu įterpiant lidokaino hidrochloridą (vaistinės medžiagos koncentracija 5 mg/cm<sup>2</sup>) ir pridėdant gliceriną [4]. Plėvelės buvo gaminamos tirpiklio liejimo metodu. Gaminant netirpią KMC Na matricą buvo parūgštinama tiek polimerų tirpalas, tiek išlieta plėvelė. Pagamintos plėvelės vizualiai atrodė lygiu paviršiumi, skaidrios, lipnios, minkštos. Atlikti *in vitro* tyrimai parodė, kad iš plėvelės lidokaino hidrochloridas buvo atpalaiduotas per 15 min. Taip pat, mokslininkai pateikė įžvalgas, jog tokia polimerinė plėvelė gali būti be vaistinės medžiagos ir atlikti apsauginę žaizdos funkciją, kuri leistų apsaugoti nuo sužeidimų ar mikroorganizmų, kurie gali sukelti infekciją ar neleisti gyti žaizdai.

Wahyuningtyas su kolega gamino polimerines plėveles, kurių matricos pagrindą sudarė KMC Na ir kukurūzų krakmolas, plastifikatorius – glicerolis ir vaistinė medžiaga – diklofenako natrio druska [82]. Plėvelės kompozicija, kurią sudarė tik KMC pasižymėjo geriausiu mechaniniu stiprumu, tačiau matricą, kurią sudarė didesnė dalis krakmolo tokias savybes prarado. Didėjant plėvelės kompozicijoje glicerolio kiekiui, plėvelė pasižymėjo geresnėmis tempimo savybėmis.

Siregar su kolegomis gamino plėvelę iš KMC Na 2% ir PVA 0,2%. KMC Na sukryžavimo dalį atliko citrinų rūgštis, kuri buvo dar naudojama kaip antibakterinis agentas. Šios plėvelės pasižymėjo elastingumu ir geromis mechaninėmis savybėmis.[83]

Ghorpade su kolegomis gamino polimerinę plėvelę, kuri kontroliavo antibiotikų atpalaidavimą gydant periodontito defektus [84]. Plėvelės matricą sudarė KMC Na ir PVA, kaip sukryžavimo agentas buvo naudojama citrinos rūgštis. PVA ir KMC Na plėvelės pasižymėjo geresnėmis mechaninėmis savybėmis nei KMC Na plėvelė. Plėvelės, kuriose buvo didesnė PVA kiekis nei KMC Na pasižymėjo didesniu vaistinės medžiagos pakrovimu. Tyrėjai teigia, kad naudojami polimerai gali būti naudojami kaip veiksminga ir pigi biomedžiaga vandenyje tirpių vaistinių medžiagų tiekime.

Tyrimo metu Fasihi su kolegomis nagrinėjo plėveles, kurių matricą sudarė KMC Na, PVA ir plastifikatorius glicerolis [85]. Siekiant sumažinti naudojamų polimerų hidrofiliškumą naudojama oleino rūgštis. Pagamintos plėvelės struktūra nepasižymėjo fazių atskyrimu, pasižymėjo geromis antimikrobinėmis ir antioksidantinėmis savybėmis.

## 1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Polimerinės plėvelės tai farmacinė forma, kuri pasižymi lokaliu vaistinių medžiagų atpalaidavimu, bei lengvu dozavimu. Tokia vaisto forma pagaminta iš biodegraduojančių medžiagų pasižymi lengvu suderinamumu su organizmo audiniais. Gaminant plėveles pasirenkamos medžiagos turi suteikti plėvelei norimas savybes. Plėvelėse naudojamas polimeras PVA dėl savo cheminės struktūros suteikia hidrofiliškumą ir mechanines savybes. Šis sintetinis polimeras lengvai maišosi su kitais hidrofiliniais polimerais, kaip KMC Na sudarydamas vandenilinius ryšius tarp -OH grupių. Norint plėvelei suteikti lipnumą ir mechaninį lankstumą yra naudojami plastifikatoriai ir kitos medžiagos, nustatomi optimaliausi sudedamųjų dalių kiekiai. Polimerinių plėvelių naudojimas gali būti pritaikomas skausmo mažinimo metu. Tuomet į polimerinę matricą gali būti įterpiamas lokalus anestetikas. Vienas plačiausiai naudojamų amido tipo lokalių anestetikų yra lidokaino hidrochloridas. Lidokaino hidrochloridas yra modelinis vaistas, pasižymintis maža molekuline mase, lengvu tirpumu vandenyje. Tokioje farmacinėje formoje lidokaino hidrochloridas veikia tikslingai ir nereikia didelių vaistinės medžiagos koncentracijų norint pasiekti efektyvų terapinį poveikį.

## **2. Medžiagos ir tyrimų metodai**

### **2.1. Tyrimo medžiagos**

Polivinilo alkoholis (Merk Group, Vokietija);

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

1,2-Propandiolis (Carl Roth GmbH+Co. KG, Vokietija);

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

Lidokaino hidrochloridas (MOEHS Catalana SL, Ispanija);

Dejonizuotas vanduo (LSMU laboratorija).

### **2.2. Tyrimo įranga**

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

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

Maišymo inkubatorius – termostatas (GFL3032, Vokietija);

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

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

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

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

Skaitmeninis mikrometras (BGS technic KG, Vokietija);

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

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

## 2.3. Tyrime naudoti metodai

### 2.3.1. Eksperimentinis planavimas ir plėvelių sudėties optimizavimas

Plėvelių sudėties modeliavimui taikytas eksperimentinis planavimas naudojant paviršiaus atsako centrinės kompozicijos modelį ( $\alpha = 1$ ), kompiuterine programa Design-Expert 6 (Stat-Ease Inc., JAV). Buvo nurodytos kiekvieno komponento ribos: PVA 0,1–1g, KMC Na 0,1–0,5 g ir plastifikatoriaus PG 0,1–5 g. Atsižvelgiant į nurodytas sudėtinių medžiagų ribas buvo sugeneruota 15 plėvelių sudėčių (1 lentelė). Pagamintos plėvelės buvo vertinamos pagal kriterijus: plėvelės susiformavimą, lipnumą ir mechaninį stiprumą.

1 lentelė. Eksperimentinių plėvelių sudėtys

Plėvelės Nr.	Karboksimefilceliuliozės natrio druska, g	Polivinilo alkoholis, g	1,2-propandiolis, g	Santykis KMC Na : PVA	Santykis polimerų mišinio : plastifikatoriaus
1	0,50	0,10	5,00	5:1	1:8,3
2	0,30	0,55	5,00	1:1,8	1:5,8
3	0,10	1,00	0,10	1:10	11:1
4	0,10	1,00	5,00	1:10	1:4,5
5	0,50	1,00	5,00	1:2	1:3,3
6	0,50	0,55	2,55	1:1,1	1:2,4
7	0,30	1,00	2,55	1:3,3	1:1,9
8	0,50	0,10	0,10	5:1	6:1
9	0,50	1,00	0,10	2:1	15:1
10	0,30	0,10	2,55	3:1	1:6,35
11	0,10	0,55	2,55	1:5,5	1:3,9
12	0,30	0,55	0,10	1:1,8	8,5:1
13	0,30	0,55	2,55	1:1,8	1:3
14	0,10	0,10	5,00	1:1	1:25
15	0,10	0,10	0,10	1:1	2:1

Įvertinus eksperimentinio planavimo atrankoje pagamintas plėveles buvo pasirinkti santykiai tarp naudojamų polimerų 3:1 (KMC Na:PVA) ir polimerų mišinio ir plastifikatoriaus 1:2,8–1:6. Buvo nurodytos polimerų mišinio ribos 0,5–0,7 g ir plastifikatoriaus 2–2,5 g. Atsižvelgiant į naujus sudedamųjų medžiagų kiekius sugeneruotos 9 plėvelių sudėtys (2 lentelė). Buvo gaminamos 4 plėvelių serijos.

2 lentelė. Eksperimentinių plėvelių sudėtys

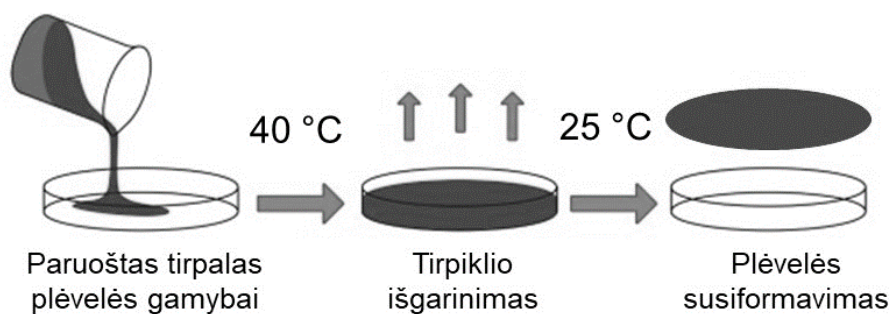
Plėvelės Nr.	Polimero mišinys, g (KMC Na:PVA 3:1)	1,2-propandiolis, g	Santykis polimerų mišinio : plastifikatoriaus
1	0,6	2,5	1 : 4,1
2	0,6	2,0	1 : 3,3
3	0,7	3,0	1 : 4,2
4	0,5	2,0	1 : 4
5	0,6	3,0	1 : 5
6	0,5	2,5	1 : 5
7	0,5	3,0	1 : 6
8	0,7	2,0	1 : 2,8
9	0,7	2,5	1 : 3,5

Eksperimentinės plėvelės buvo vertinamos pagal šiuos parametrus: masės ir storio vienodumą, drėgmę, tirpumą, pH nustatymą, lipnumą, mechaninį stiprumą. Gauti rezultatai buvo analizuoti pagal pasirinktus kriterijus (lipnumą, plyšimo jėgą, atstumą iki plyšimo taško), tačiau nebuvo gauti statistiškai reikšmingi modeliai ( $p < 0,05$ ), pagal kuriuos būtų galima prognozuoti optimalią plėvelės sudėtį, todėl buvo atrinktos sudėtis naudojant naujus kriterijus. Atrinktų sudėčių kriterijai:

1. Lipnumas – maksimalus;
2. Plyšimo jėga iki 15 N;
3. Atstumas iki plyšimo taško daugiau nei 9 mm;
4. Drėgmė daugiau nei 5 %.

### 2.3.2. Plėvelių paruošimas

**Plėvelių gamyba.** Plėvelės ruošiamos tirpiklio liejimo metodu. Plėvelių polimerinis tirpalas gaminamas atsvėrus tam tikrą kiekį KMC Na ir ištirpinus išgrynintame vandenyje kambario temperatūroje naudojant magnetinę maišyklę. Ištirpus KMC Na atsveriamas reikiamas kiekis PVA. Gautas tirpalas maišomas magnetine maišykle palaikant 90 °C temperatūrą. Ištirpinus PVA, tirpalas yra atvėsintas iki kambario temperatūros ir atstatomas nugaravęs vandens kiekis. Įpilamas nustatytas plastifikatoriaus kiekis. Tirpalas maišomas kol tampa homogeniškas ir išpilstomas į stiklines *Petri* lėkšteles, kurių plotas 49 cm<sup>2</sup> (4 pav.). Tuomet lėkštelės džiovinamos termostatinėje spintoje 40 °C temperatūroje 24 valandas ir po džiovinimo laikomos 24 valandas kambario temperatūroje. [83, 85]



4 pav. Plėvelės paruošimo schema. Adaptuota pagal: [51]

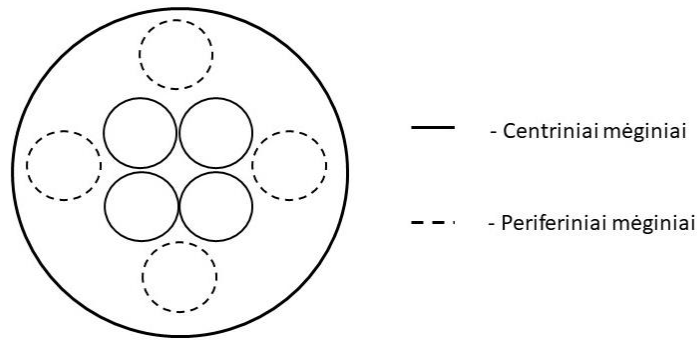
**Plėvelių gamyba su lidokaino hidrochloridu.** Gaminant plėveles su lidokaino hidrochloridu visų pirma buvo pasigaminamas polimerų tirpalas. Paskaičiuojamas atitinkamas kiekis, kad lidokaino hidrochloridas sudarytų 1 % polimero tirpalo. Gautas tirpalas su vaistine medžiaga išpilstomas į *Petri* lėkšteles ir ištirpinamas atitinkamas kiekis plastifikatoriaus. Tolesnės džiovinimo ir laikymo sąlygos išlaikomos tokios pat.

### 2.3.3. Plėvelių fizikinių-cheminių savybių nustatymas

#### 2.3.3.1. Plėvelės masės vienodumo testas

Masės vienodumo testas buvo atliktas vertinant plėvelių masės vienodumą skirtingose plėvelės vietose. Iš kiekvienos plėvelės pavyzdžio buvo išpjauti 4 centriniai ir 4 periferiniai 1,77 cm<sup>2</sup> ploto mėginiai (5 pav.), kurie pasverti analitinėmis svarstyklėmis, kurių tikslumas 0,0001 g [4].





**5 pav.** Plėvelės masės ir storio matavimo mėginiai

Apskaičiuojami vidurkiai, standartiniai nuokrypiai (SN) ir santykiniai standartiniai nuokrypiai (SSN).

### 2.3.3.2. Plėvelių storio vienodumo testas

Plėvelių storio vienodumo testas buvo atliktas vertinant storio vienodumą skirtingose plėvelės vietose. Iš kiekvieno plėvelės pavyzdžio buvo išpjauti 4 centriniai ir 4 periferiniai  $1,77 \text{ cm}^2$  ploto mėginiai (5 pav.), kurie matuojami skaitmeninių mikrometru (5 pav.). Apskaičiuojami vidurkiai, SN ir SSN [32].

### 2.3.3.3. Plėvelių pH nustatymo testas

Plėvelių pH nustatymui iš plėvelės pavyzdžio buvo išpjauti 3 mėginiai  $1,77 \text{ cm}^2$  ploto, kurie ištirpinti 40 ml dejonizuotame vandenyje kambario temperatūroje ( $25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Plėvelės buvo tinkamos, kai jų pH buvo nuo 4,0 iki 7,0 [21].

### 2.3.3.4. Plėvelių suirimo ir tirpinimo testas

Plėvelių suirimo laikas buvo fiksuotas, kai plėvelė pradėjo keisti savo išvaizdą (brinkti). Plėvelės  $1,77 \text{ cm}^2$  ploto mėginius tirpinant 20 ml išgrynintame vandenyje, kambario temperatūroje *Petri* lėkštelėse. Tęsiant tyrimą yra nustatomas laikas kol plėvelė pilnai ištirps kambario temperatūroje. Taip pat eksperimentas pakartojamas plėvelės mėginius tirpinant 20 ml išgrynintame vandenyje cheminėse stiklinėse  $32 \text{ }^\circ\text{C}$  temperatūroje, norint imituoti odos temperatūrą. Stebimas laikas per kurį plėvelė praranda savo struktūrą ir esantis tirpalas tampa skaidrus. [35]

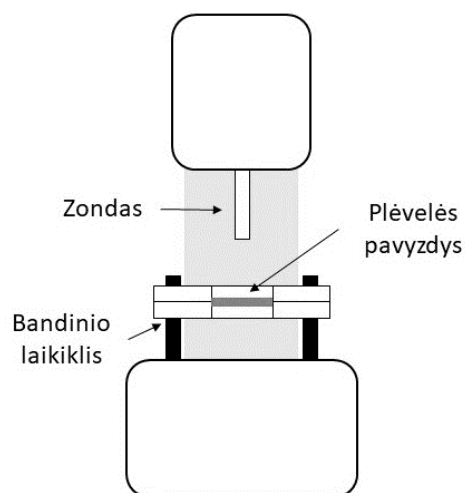
### 2.3.3.5. Plėvelių drėgmės testas

Drėgmė išmatuojama iš plėvelių išpjovus  $1,77 \text{ cm}^2$  ploto mėginius naudojantis drėgnomačiu. Plėvelių mėginiai buvo kaitinami  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  temperatūroje iki pastovios masės. Drėgmė išreikšta procentais. [30]

## 2.3.4. Plėvelių mechaninių savybių nustatymas

### 2.3.4.1. Plėvelių plyšimo jėgos testas

Polimerinių plėvelių mechaninė jėga nustatoma naudojantis tekstūros analizatoriumi, kurio apkrova yra 49 N [30]. Plėvelės mėginiai yra padedami ant bandinio laikiklio ir pritvirtinami varžtais tarp dviejų plokštelių su atitinkamo skersmens skylė (6 pav.). Plėvelių plyšimo jėga yra jėga, kuri reikalinga, kad plėvelė plyštų.



6 pav. Tekstūros analizatoriaus analizės schema [30]

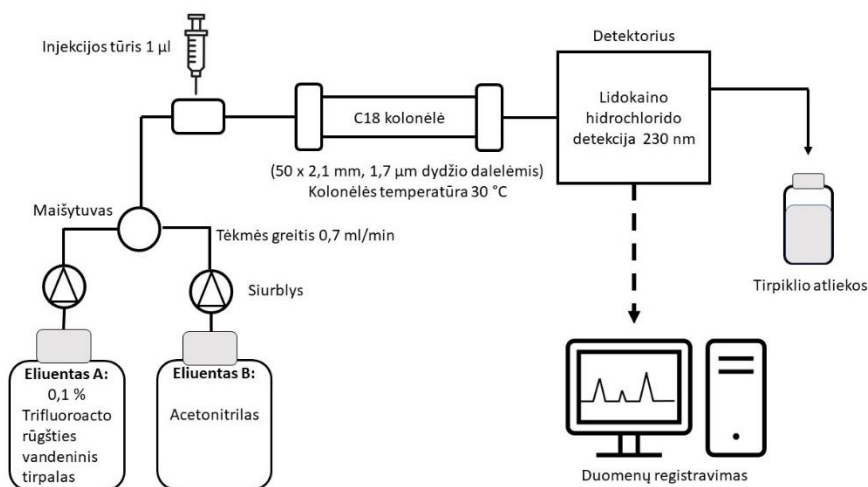
Zondo maksimalus kelias yra 20 mm. Prietaisas pradeda matuoti plyšimo jėgą, kai zondas (5 mm skersmens) paliečia plėvelę judėdamas pastoviu 1 mm/s greičiu. Analizės metu matuojamas atstumas yra fiksuojamas dar prieš plėvelei plyštant. Visi matavimai atliekami kambario temperatūroje [3].

#### 2.3.4.2. Plėvelių lipnumo testas

Plėvelių lipnumas nustatomas naudojantis tekstūros analizatoriumi, kurio apkrova yra 49 N (6 pav.). Prietaiso zondas iki plėvelės juda 0,5 mm/s greičiu. Palietęs plėvelę, zondo ir plėvelės kontakto trukmė yra 10 s, o eksperimento metu naudojama zondo jėga 5 g (0,049 N). Po kontakto zondas nuo plėvelės pakyla 1,0 mm/s greičiu ir į pradinę padėtį grįžta 0,5 mm/s greičiu. Matuojama lipnumo jėga, kuri reikalinga, kad zondas atliptų nuo plėvelės. Visi matavimai atliekami kambario temperatūroje.

#### 2.3.5. Ultra efektyvios skysčių chromatografijos metodas

Lidokaino hidrochlorido mėginių analizė buvo atliekama Klinikinės farmacijos katedroje įdiegtu ir validuotu ultra efektyvios skysčių chromatografijos (UESC) metodu, kurio schema ir sąlygos pavaizduotos 7 paveiksle.

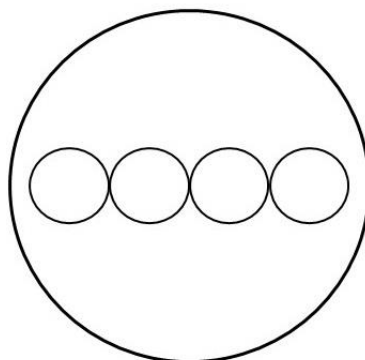


7 pav. Chromatografijos analizės sąlygų schema.

Lidokaino hidrochlorido kalibracinio grafiko kreivės ribos buvo nuo 1 iki 191 µg/ml.

### 2.3.6. Lidokaino hidrochlorido kiekio vienodumo testas

Atliekant lidokaino hidrochlorido kiekio pasiskirstymą plėvelėse buvo išpjauti 1,77 cm<sup>2</sup> ploto plėvelės mėginiai (8 pav.).

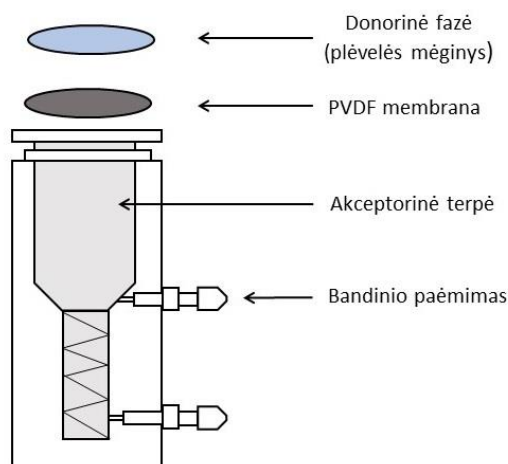


8 pav. Lidokaino hidrochlorido kiekio vienodumo nustatymo mėginiai

Kiekvienas plėvelės mėginys buvo ištirpinamas 60 ml tūrio išgrynintame vandenyje. Gauti tirpalai filtruoti pro membraninius PVDF 0,20 μm filtrus ir atliekama UESC mėginių analizė. Lidokaino hidrochlorido kiekio vienodumo rezultatai buvo vadinami glaudžiais kai santykinis standartinis nuokrypis buvo < 10 %.

### 2.3.7. *In vitro* lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš polimerinių plėvelių

Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas *in vitro* sąlygomis buvo atliktas (n = 4) naudojant *Franz* tipo vertikalias difuzines celes (9 pav.). Difuzijos plotas buvo 1,77 cm<sup>2</sup>.



9 pav. *Franz* tipo vertikali difuzinė celė [86]

Akceptorinė terpė buvo 60 ml išgrynintas vanduo, kuris neribojo lidokaino hidrochlorido tirpumo ir tirpimo procesų sąlygų. Difuzinė membrana buvo naudojama PVDF su 0,45 μm skersmens poromis. Analizė atliekama 32 °C temperatūroje, kad būtų imituojama odos temperatūra. Akceptorinės terpės mėginiai imami po 15, 30, 45, 60, 120 min ir filtruojami per membraninius PVDF filtrus (0,20 μm). Paimtas mėginio tūris yra atstatomas šviežia aktorine terpe. Mėginiai analizuojami UESC metodu. [87]

### 2.3.8. Statistinė duomenų analizė

Statistinė analizė atlikta naudojant Microsoft Office Excel 365 (Microsoft, JAV) ir IBM SPSS Statistics 26 (IBM, JAV) statistinius duomenų paketus. Rezultatų palyginimui buvo naudotas Mann'o-Withney U testas ir vienfaktorinės dispersinės analizės modelis (*ang.* One-Way ANOVA) naudojant LSD (*ang.* Least Significant Difference) kriterijų. Nustatyti determinacijos koeficientai imčių vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, santykiniai standartiniai nuokrypiai, Spirmeno (*ang.* Spearman) ranginės koreliacijos koeficientai. Statistinio reikšmingumo lygmuo  $p < 0,05$ . Rezultatų glaudumas buvo vertinamas pagal santykinį standartinį nuokrypį  $< 10\%$ .

### 3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

#### 3.1. Pradiniai polimerinių plėvelių tyrimai

Plėvelių gamybai buvo pasirinktas polimerų mišinys PVA ir KMC Na, nes šie polimerai pasižymi plėveles formuojančiomis savybėmis [7]. Naudojami polimerai yra hidrofiliniai, todėl jų tirpumas išgrynintame vandenyje yra nekenksmingas aplinkai. Siekiant pagaminti tinkamų mechaninių savybių polimerines plėveles svarbu pasirinkti tinkamą santykį tarp naudojamų polimerų mišinio (KMC Na ir PVA) ir plastifikatoriaus (PG). Didesnes mechanines savybes polimerinei plėvelei suteikia PVA [58]. O KMC Na sudarydama su PVA vandenilinius ryšius tarp OH grupių suteikia plėvelei adhezinių savybių [64]. Naudojamas plastifikatorius PG yra drėkiklis, vidutinio stiprumo skvarbą skatinanti medžiaga, kuri pagerina lipofilinių medžiagų tirpumą [88]. Plastifikatoriaus prisijungimas sumažina matricoje esančias vandenilines jungtis dėl kurių padidėja plėvelės lankstumas ir polimerinės grandinės mobilumas.

Tyrimo pradžioje atliekant eksperimentinę atranką buvo siekiama surasti plėvelės pagalbinių medžiagų tinkamus santykius. Taikant eksperimentinį planavimą buvo sugeneruota 15 atrankos plėvelių, kurių sudėtys skyrėsi: PVA 0,1–1g, KMC Na 0,1–0,5 g ir plastifikatoriaus PG 0,1–5 g (1 lentelė). Siekiant atrasti tinkamą polimerų santykį (KMC Na:PVA) buvo pastebėta, kad plėvelės susiformavo, kai tarp KMC Na ir PVA santykiai buvo 3:1 ir 1,1:1. Plėvelės, kurių sudėtyje plastifikatoriaus buvo 7 kartus daugiau nei polimerų mišinio nesusiformavo, tokia pat tendencija pastebėta ir kai polimero mišinio yra 2 kartus ir daugiau nei plastifikatoriaus. Atrankos metu susiformavo 7 plėvelės, kurioms buvo vertinamas lipnumas ir plyšimo jėga. Plėvelės, kurių formuluotėse polimero ir plastifikatoriaus santykiai yra 1:2,4 ir 1:6,37 pasižymėjo geriausiu lipnumu (0,207–0,546 N), tačiau mažiausia plyšimo jėga (3,31–13,40 N). O kitos 5 plėvelės išsiskyrė didele plyšimo jėga (10,36–33,41 N), tačiau jų lipnumas buvo 0,003–0,008 N. Šiose plėvelių formuluotėse buvo didesnis santykis polimero nei plastifikatoriaus ir tai parodo, kad didesnis polimero kiekis plėvelei suteikia tvirtumo, tačiau nesuteikia lipnumo savybių. Atsižvelgus į gautus rezultatus buvo nuspręsta pagaminti dar 5 plėvelių sudėtis (3 lentelė).

3 lentelė. Plėvelių eksperimentinio planavimo atrankos sudėtys

Plėvelės Nr.	Karboksimetilceliuliozės natrio druska, g	Polivinilo alkoholis, g	1,2-propandiolis, g	Santykis KMC Na:PVA	Santykis polimerų mišinio:plastifikatoriaus
1	0,10	0,10	2,55	1:1	1:12,70
2	0,50	0,10	2,55	1:5	1:4,20
3	0,50	0,55	0,10	1:1,10	10,50:1
4	0,50	0,55	5,00	1:1,10	1:4,70
5	0,50	1,00	2,50	1:2	1:1,60

Atlikus šių plėvelių gamybą jos nesusiformavo. Atsižvelgus į eksperimentinio planavimo rezultatus buvo pasirinktas polimerų santykis KMC Na ir PVA 3:1 ir polimerų mišinio ir plastifikatoriaus santykis 1:2,8–1:6. Naudojant naujus polimero ir plastifikatoriaus santykius buvo modeliuojamos naujos eksperimentinės plėvelių sudėtys (2 lentelė). Atlikus šių plėvelių gamybą atliekamas fizikinių-cheminių ir mechaninių savybių įvertinimas.

### 3.2. Eksperimentinių polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių fizikinių-cheminių savybių įvertinimas

**Plėvelių masės vienodumo testas.** Skirtingų sudėčių centrinių plėvelių vidutinė masė buvo 54–170 mg (4 lentelė). Plėvelių masė priklausė nuo plastifikatoriaus kiekio. Statistinė analizė parodė statistiškai reikšmingą ( $p < 0,05$ ) stiprią tiesioginę koreliaciją ( $r = 0,790$ ) tarp plastifikatoriaus kiekio ir plėvelių masės. Vertinant masės vienodumą plėvelės centre ir periferijoje nebuvo nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai ( $p > 0,05$ ). Tai reiškia, kad naudotos *Petri* lėkštelės paviršius yra lygus.

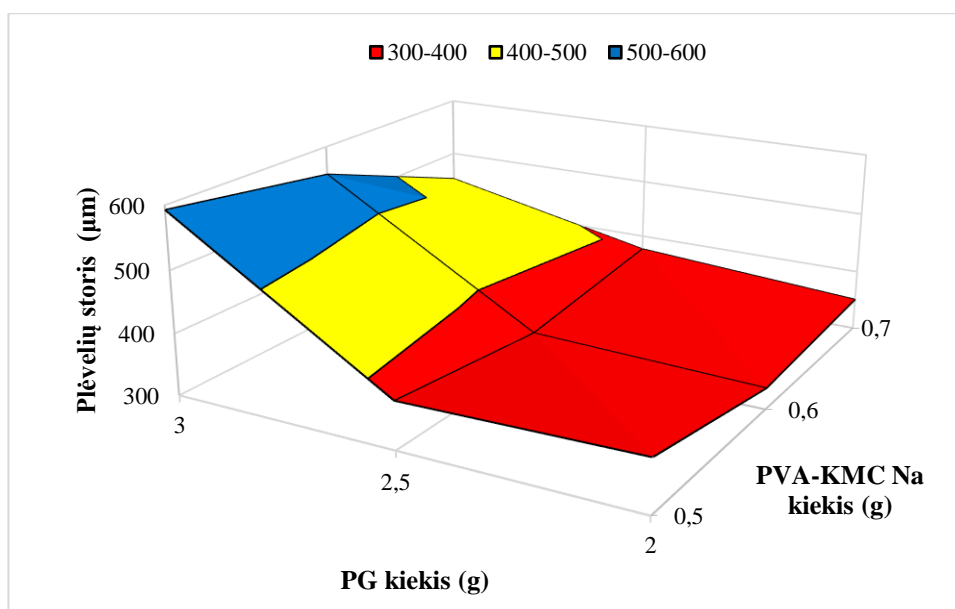
4 lentelė. Plėvelių centrinių mėginių masės vienodumo testo rezultatai

Kodas*	1 serija	2 serija	3 serija	Serių vidurkiai
P0,5-PG2,0	96 ± 5,41 mg	118 ± 7,15 mg	98 ± 7,35 mg	104 ± 12,16 mg
P0,5-PG 2,5	123 ± 6,15 mg	133 ± 5,31 mg	127 ± 5,03 mg	127 ± 5,03 mg
P0,5-PG3,0	132 ± 5,08 mg	179 ± 4,43 mg	140 ± 2,16 mg	156 ± 35,44 mg
P0,6-PG2,0	86 ± 4,4 mg	87,5 ± 4,07 mg	92 ± 5,16 mg	88,5 ± 3,12 mg
P0,6-PG2,5	140 ± 5,65 mg	136 ± 9 mg	137 ± 3,04 mg	137 ± 2,08 mg
P0,6-PG3,0	162 ± 3,97 mg	165 ± 5,60 mg	157 ± 5,9 mg	161 ± 4,04 mg
P0,7-PG2,0	48 ± 4,16 mg	58 ± 4 mg	56 ± 5,25 mg	54 ± 5,29 mg
P0,7-PG2,5	131 ± 2,33 mg	131 ± 0,72 mg	131 ± 7,7 mg	131 mg
P0,7-PG3,0	163 ± 9,8 mg	184 ± 1,98 mg	163 ± 10,56 mg	170 ± 12,12 mg

\* P – polimerų mišinys (KMC Na, PVA), šalia esantis skaičius nurodo kiekį (g), PG – 1,2-propandiolį, šalia esantis skaičius nurodo jo kiekį (g).

Vertinant kiekvienoje serijoje plėvelių mėginių ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) mases buvo nustatyta, kad SSN buvo 0,54–9,3 %. Vertinant tos pačios sudėties skirtingų serių plėvelių mases ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) buvo nustatyta, kad SSN buvo mažiau negu 9,7 %, išskyrus plėvelę P0,5-PG2,0 ir P0,5-PG3,0, kurių SSN atitinkamai buvo 11,69 % ir 22,6 %.

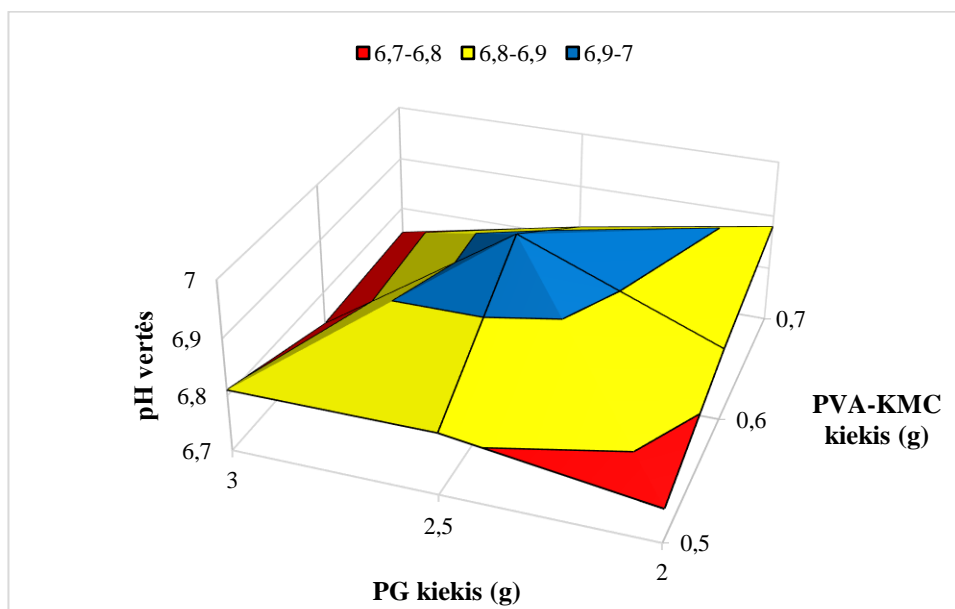
**Plėvelių storio vienodumo nustatymas.** Skirtingų sudėčių centrinių plėvelių storis buvo 334–593  $\mu\text{m}$  (10 pav.). Analizuojant rezultatus pastebėta, kad plėvelių storis priklausė nuo plastifikatoriaus kiekio, tačiau statistiškai reikšminga ( $p > 0,05$ ) koreliacija nebuvo nustatyta. Panaši rezultatų tendencija pastebėta ir moksliniame straipsnyje, kuriame didėjant plastifikatoriaus kiekiui (glicerolio) didėja ir plėvelės storis [79].



10 pav. Plėvelių storio vienodumo rezultatai

Vertinant storio vienodumą plėvelės centre ir periferijoje nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ( $p > 0,05$ ) skirtumo. Analizuojant kiekvienoje serijoje plėvelių mėginių ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) storius buvo nustatyta, kad SSN buvo 1,44–6,8 %.

**Plėvelių pH nustatymo testas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafikas vaizduoja pH verčių priklausomybę nuo PVA-KMC Na kiekio ir PG kiekio (11 pav.). Skirtingų sudėčių plėvelių vidutinė pH vertė buvo 6,74–6,97. Tokios plėvelių pH vertės yra tinkamos naudoti transderminiam vaistinių medžiagų tiekimui išvengiant šalutinio poveikio [32].

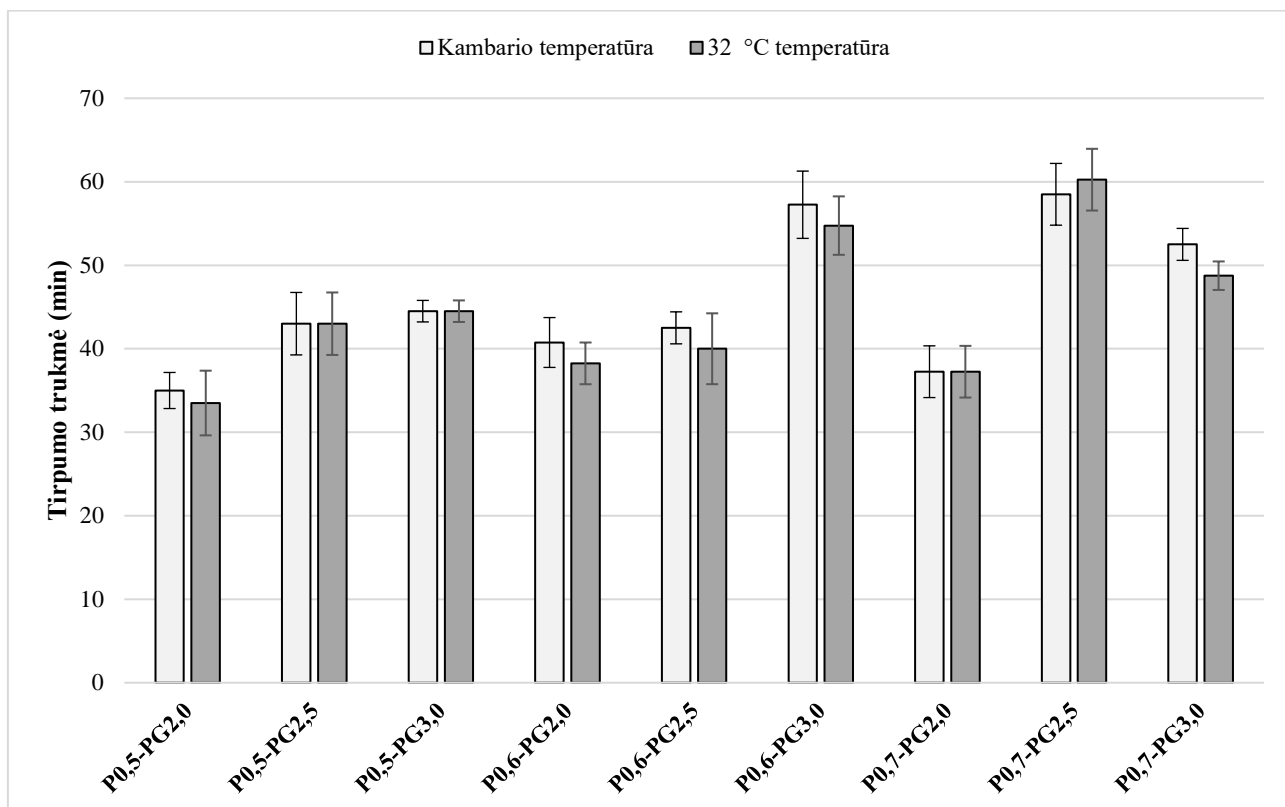


11 pav. Plėvelių pH nustatymo rezultatai

Vertinant kiekvienoje serijoje plėvelių pH vertės SSN buvo  $< 2\%$ . Tokie rezultatai patvirtina plėvelių serijų pH verčių pasikartojimą.

**Plėvelių suirimo ir tirpinimo testas.** Atlikus plėvelių suirimo testą nustatyta, kad plėvelės matrica praranda savo standumą ir pradeda brinkti vidutiniškai po  $4,93 \pm 0,08$  min. Plėvelė praradusi stabilumą greičiau atpalaiduos vaistinę medžiagą iš polimerinės matricos taip sukeldama terapinį

poveikį [35]. Tęsiant tyrimą buvo nustatyta plėvelių tirpumo trukmė (12 pav.). Skirtingų sudėčių plėvelių vidutinė tirpumo trukmė tiek kambario temperatūroje, tiek 32 °C temperatūroje buvo 35–58 min. Tirpumo trukmė galėjo priklausyti nuo plastifikatoriaus kiekio, tai parodė ir statistškai reikšminga ( $p < 0,05$ ) tiesioginė stipri koreliacija ( $r = 0,791$ ) tarp plastifikatoriaus ir tirpumo trukmės. Plastifikatorius galėjo palengvinti vandens molekulių prisijungimą prie polimerinės matricos [88].

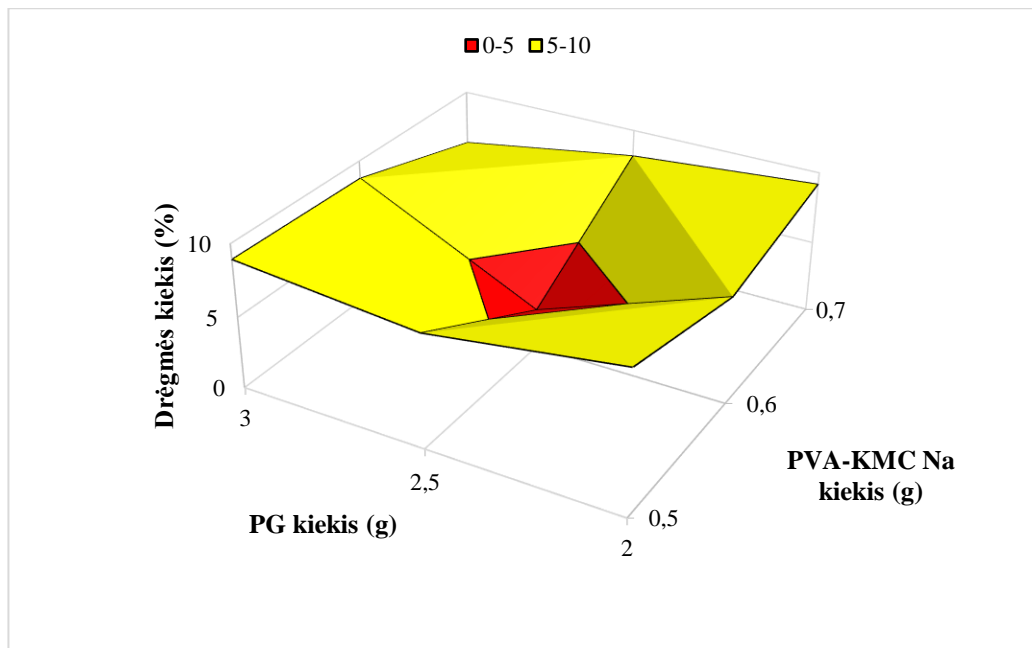


12 pav. Plėvelių tirpinimo trukmės rezultatai

Vertinant kiekvienoje serijoje plėvelių tirpumą kambario temperatūroje ir 32 °C temperatūroje nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ( $p > 0,05$ ) skirtumo. Analizuojant skirtingų plėvelių serijų tirpumo kambario temperatūroje SSN buvo mažiau nei 9 %. Vertinant skirtingų plėvelių serijų tirpumą 32 °C temperatūroje SSN buvo mažiau nei 10 % išskyrus plėvelę P0,6-PG2,5 ir P0,5-PG2,0, kurių SSN atitinkamai buvo 10,6 % ir 11,5 %.

**Plėvelių drėgmės testas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafike pateikiama drėgmės kiekio priklausomybė nuo PVA-KMC Na kiekio ir PG kiekio (13 pav.). Skirtingų sudėčių plėvelių vidutinė drėgmė buvo 2,72–9,72 %.



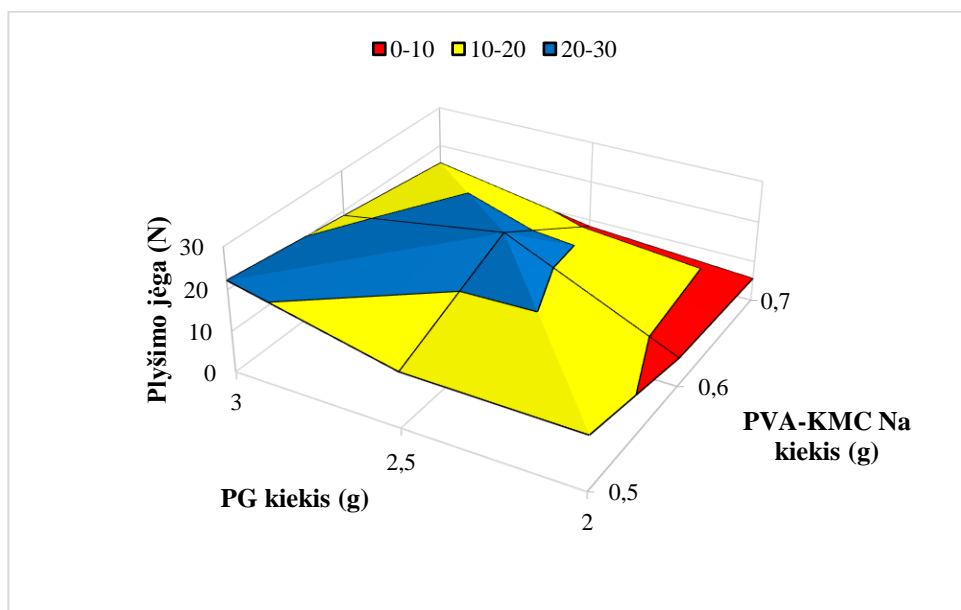


13 pav. Plėvelių drėgmės kiekio rezultatai

Iš skirtingų plėvelių serijų mažiausia drėgmė buvo nustatyta plėvelėje P0,6-PG2,5  $2,72 \pm 0,39$  %. Ši plėvelės kompozicija išsiskyrė vertinant ir mechaninėmis savybėmis (plyšimo jėgą ir lipnumą). Kiekvienoje serijoje plėvelių mėginių drėgmės SSN buvo 11–23 %.

### 3.2.1. Eksperimentinių polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių mechaninių savybių įvertinimas

**Plėvelių plyšimo jėgos testas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafike pateikiama plyšimo jėgos priklausomybė nuo PVA-KMC Na kiekio ir PG kiekio (14 pav.). Skirtingų sudėčių plėvelių plyšimo jėga buvo 5,64–25,26 N.

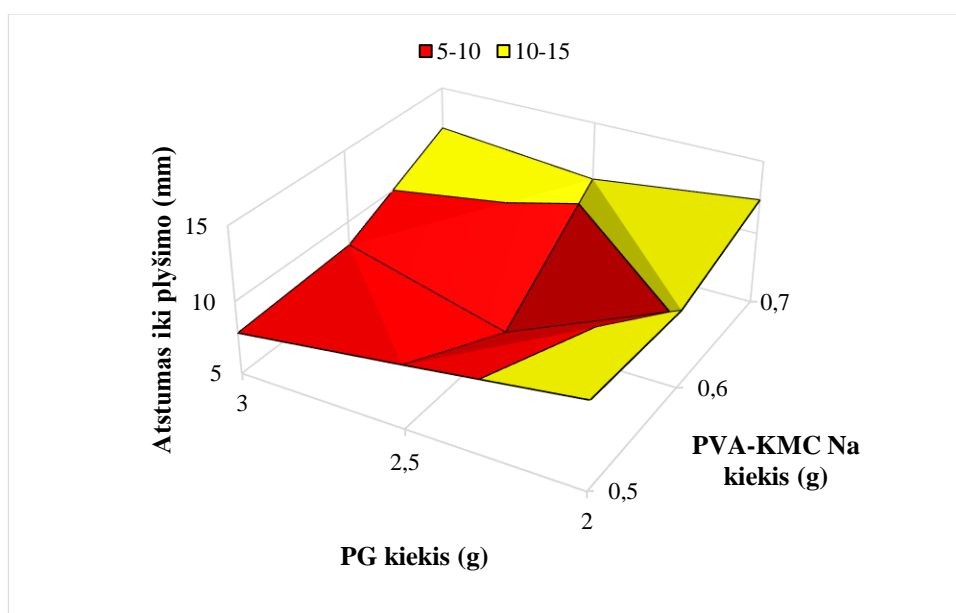


14 pav. Plėvelių plyšimo jėgos rezultatai

Plėvelių plyšimo jėga priklausė nuo polimero PVA kiekio tai patvirtino ir statistškai reikšminga ( $p < 0,05$ ) tiesioginė stipri koreliacija ( $r = 0,791$ ) tarp PVA kiekio ir plyšimo jėgos. Gauta koreliacija patvirtina literatūroje rašomą informaciją, kad PVA plėvelės matricai suteikia mechaninį stiprumą

[7]. Didžiausia plyšimo jėga buvo nustatyta plėvelei P0,6-PG2,5  $25,26 \pm 2,9$  N. Ši plyšimo jėga galėjo priklausyti nuo mažo drėgmės kiekio ( $2,72 \pm 0,39$  %), todėl plėvelės matricai plyšti reikėjo didesnės jėgos. Vertinant kiekvienoje serijoje plėvelių plyšimo jėgos SSN buvo mažiau negu 14 %, išskyrus sudėtis P0,6-PG3,0 ir P0,7-PG3,0, kurių SSN atitinkamai buvo 15,41 % ir 23,1 %.

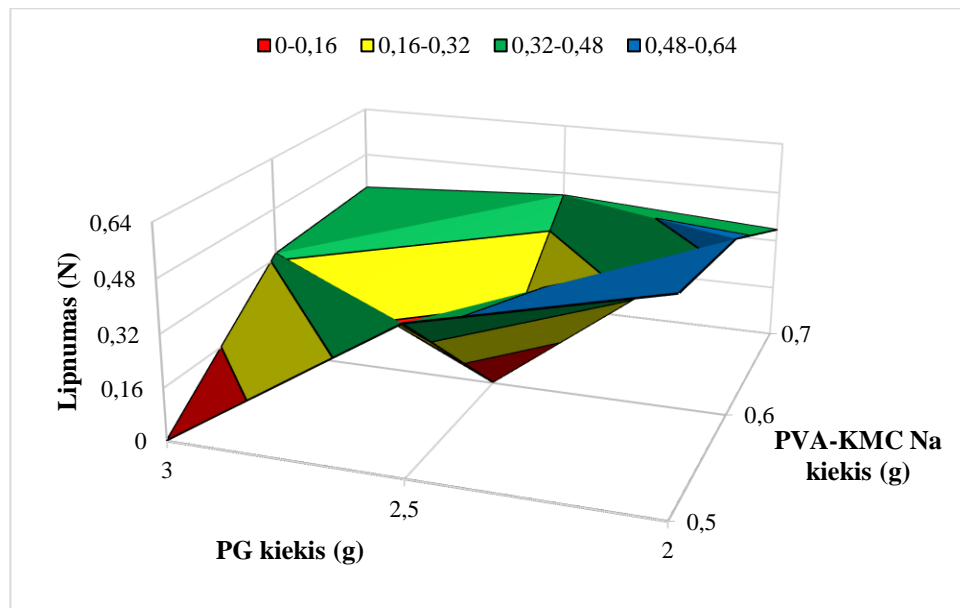
**Plėvelių atstumo iki plyšimo taško nustatymas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafikas vaizduoja atstumo iki plyšimo taško priklausomybę nuo PVA-KMC Na kiekio ir PG kiekio (15 pav.). Skirtingų sudėčių plėvelių atstumas iki plyšimo taško buvo 5,26–12,35 mm. Plėvelių atstumas iki plyšimo taško priklausė nuo plyšimo jėgos. Statistinė analizė parodė statistiškai reikšmingą ( $p < 0,05$ ) stiprią atvirkštinę koreliaciją ( $r = -0,783$ ) tarp plyšimo jėgos ir atstumo iki plyšimo taško. Ši koreliacija rodo, kad didėjant plyšimo jėgai, atstumas iki plyšimo mažėja.



15 pav. Plėvelių atstumo iki plyšimo taško rezultatai

Analizuojant rezultatus buvo pastebėta, kad didėjant polimerų mišinio kiekiui (KMC Na, PVA) plėvelės pasižymėjo ilgesniu atstumu iki plyšimo taško, tačiau statistiškai reikšmingos ( $p > 0,05$ ) koreliacijos nebuvo nustatyta. Vertinant kiekvienoje serijoje plėvelių atstumą iki plyšimo taško SSN buvo mažiau negu 12 %, išskyrus plėveles P0,7-PG3,0 ir P0,6-PG2,0, kurių SSN atitinkamai buvo 13,69 % ir 16,84 %.

**Plėvelių lipnumo testas.** Atsako paviršiaus plokštumos grafikas vaizduoja lipnumo priklausomybę nuo PVA-KMC Na kiekio ir PG kiekio (16 pav.). Skirtingų sudėčių plėvelių vidutinis lipnumas buvo 0,002–0,609 N. Analizuojant rezultatus buvo pastebėta, kad plėvelės, kurių kompozicijose buvo didesnis kiekis KMC Na pasižymėjo didesniu lipnumu, tačiau statistiškai reikšmingos ( $p > 0,05$ ) koreliacijos nebuvo nustatyta [64]. Didžiausias lipnumas buvo nustatytas plėvelėse, kuriose bendras polimero kiekis buvo 0,5 g ir tokio polimero kiekio plėvelių kompozicijose mažėjant plastifikatoriaus kiekiui lipnumas didėjo.



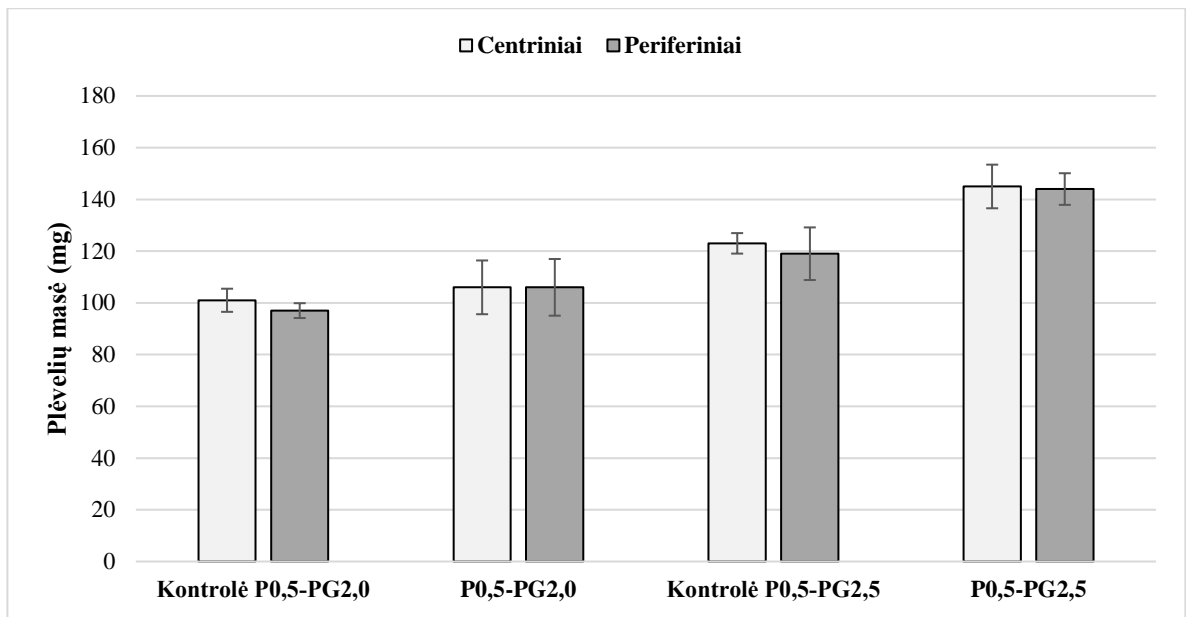
16 pav. Plėvelių lipnumo tyrimo rezultatai

Mažiausias lipnumas buvo nustatytas plėvelei P0,6-PG2,5 0,003 N. Ši lipnumo jėga galėjo priklausyti nuo mažo drėgmės kiekio ( $2,72 \pm 0,39$  %), todėl plėvelės matrica pasižymėjo mažiausiu lipnumu. Vertinant kiekvienoje serijoje plėvelių lipnumą SSN buvo mažiau negu 16 %, išskyrus sudėtis P0,5-PG3,0, P0,6-PG2,5 ir P0,7-PG2,5, kurių SSN atitinkamai buvo 24,99–28,7 %.

### 3.3. Atrinktos sudėties plėvelių su lidokaino hidrochloridu fizikinių-cheminių savybių rezultatai

Atlikus eksperimentinių plėvelių fizikinių-cheminių ir mechaninių savybių įvertinimą, buvo pasirinktos 2 plėvelių sudėtys, kuriose polimerų mišinio kiekis buvo 0,5 g, o plastifikatoriaus kiekis buvo 2,0 g arba 2,5 g (2 lentelė). Plėvelės buvo pasirinktos pagal kriterijus: lipnumą, plyšimo jėgą, atstumą iki plyšimo taško ir drėgmę. Pagal literatūros duomenis buvo nustatyta maksimali lidokaino hidrochlorido dozė 200 mg, kuri yra naudojama infiltracinei nejautrai ar nedidelėms procedūroms atlikti [89]. Remiantis šia informacija buvo gaminamos plėvelės, kurių mėginyje (plotas  $1,77 \text{ cm}^2$ ) būtų 200 mg, 150 mg, 100 mg ar 50 mg lidokaino hidrochlorido dozė. Pagamintos plėvelės buvo mechaniškai neatsparios, trapios. Buvo nuspręsta įterpiamą vaistinės medžiagos dozę sumažinti iki 10 mg. Ši dozė pasirinkta remiantis rasta informacija apie pleistrą su 10 mg lidokaino hidrochloridu, kuris buvo JAV rinkoje iki 2018 m. [90]. Pagamintos plėvelės su lidokaino hidrochlorido 10 mg doze buvo tinkamos tolimesniems fizikinių-cheminių ir mechaninių savybių ir biofarmaciniais tyrimams atlikti.

**Plėvelių masės vienodumo nustatymo testas.** 17 paveikslėlyje pateikti plėvelių masės nustatymo rezultatai. Kontrolinių plėvelių vidutinė masė buvo 93–125 mg. Į plėvelės matricą įterpus lidokaino hidrochloridą vidutinė plėvelių masė buvo 94–146 mg. Vertinant masės vienodumą kontrolinių ir plėvelių su vaistine medžiaga centre ir periferijoje nebuvo nustatytų statistiškai reikšmingų ( $p > 0,05$ ) skirtumų.

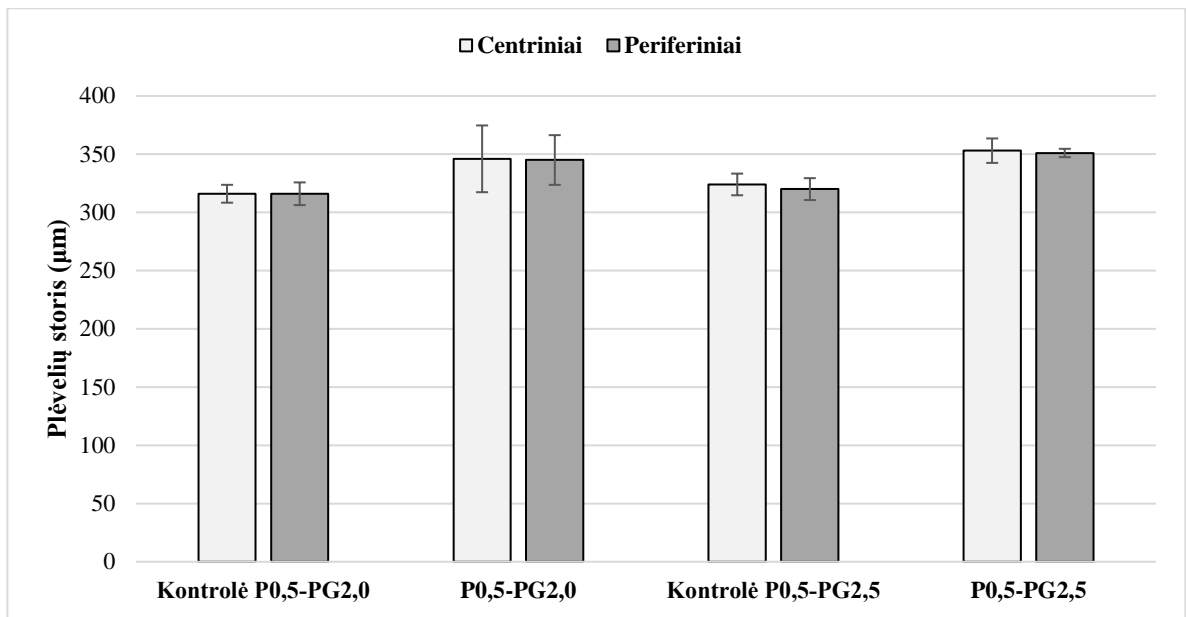


17 pav. Plėvelių masės vienodumo rezultatai

Analizuojant duomenis buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) skirtumas tarp kontrolės P0,5-PG2,5 ir P0,5-PG2,5 su lidokaino hidrochloridu. Vertinant kiekvienoje serijoje kontrolinių plėvelių mėginių ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) mases buvo nustatyta, kad SSN iki 6 %, o tarp plėvelių su vaistine medžiaga SSN buvo iki 7 %.

**Lidokaino hidrochlorido kiekio vienodumo testas.** Vertinant lidokaino hidrochlorido pasiskirstymą visame plėvelės mėginyje ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) SSN buvo nustatytas, kai P0,5-PG2,0 – 7 %, o P0,5-PG2,5 – 5,4 %. Masės SSN plėvelėje P0,5-PG2,0 buvo ~ 3,2 %, o plėvelėje P0,5-PG2,5 – 3,9 %. Teoriškai lidokaino hidrochlorido  $1,77 \text{ cm}^2$  ploto mėginyje turėjo būti 10 mg, plėvelėse vidutinė masė buvo 101–123 mg. Pagaminus plėveles su lidokaino hidrochloridu, plėvelės (P0,5-PG2,0) vidutinė masė  $91,5 \pm 3,1 \text{ mg}$ , o plėvelės (P0,5-PG2,5) –  $149 \pm 5,9 \text{ mg}$ . Pirmu atveju lidokaino hidrochlorido buvo 82 %, o antru atveju 87 %. Lidokaino hidrochlorido vidutinės koncentracijos  $1,77 \text{ cm}^2$  plėvelėse buvo P0,5-PG2,0  $9,0 \pm 0,6\%$ , o P0,5-PG2,5  $5,9 \pm 0,3 \%$ . Toks skirtumas galėjo būti gautas, nes P0,5-PG2,0 plėvelių masė skiriasi statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) 1,5 karto nuo plėvelės P0,5-PG2,5, todėl gauta koncentracija tarp skirtingų kompozicijų skiriasi 1,5 karto.

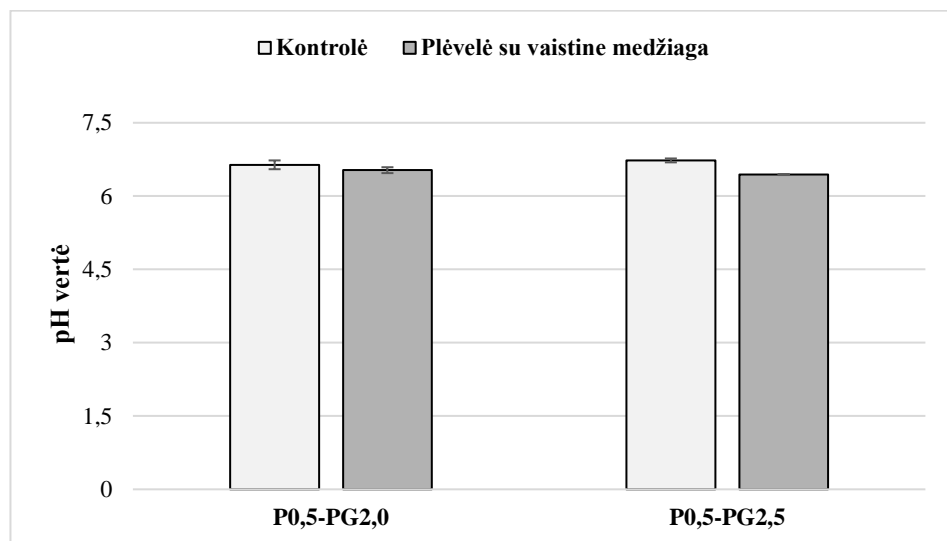
**Plėvelių storio vienodumo nustatymas.** Analizuojant plėvelių storio rezultatus pastebėta tokia pati tendencija kaip ir masės vienodumo rezultatuose, kad įterpus vaistinę medžiagą plėvelių storis padidėjo (18 pav.). Kontrolinių plėvelių vidutinis storis buvo  $309\text{--}335 \mu\text{m}$ . Į plėvelės matricą įterpus lidokaino hidrochloridą vidutinis plėvelių storis buvo  $303\text{--}367 \mu\text{m}$ . Vertinant kontrolinių ir plėvelių su vaistine medžiaga centrinius ir periferinius plėvelių storius nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų ( $p > 0,05$ ) skirtumų.



18 pav. Plėvelių storio vienodumo rezultatai

Analizuojant duomenis plėvelė P0,5-PG2,5 su vaistine medžiaga pasižymėjo 1,09 kartu didesniu storiu, nei kontrolinė plėvelė, nustatytas skirtumas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ). Vertinant kiekvienoje serijoje kontrolinių plėvelių mėginius ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) buvo nustatyta, kad storio SSN buvo iki 3 %. O vertinant plėvelės su vaistine medžiaga SSN buvo iki 6 %.

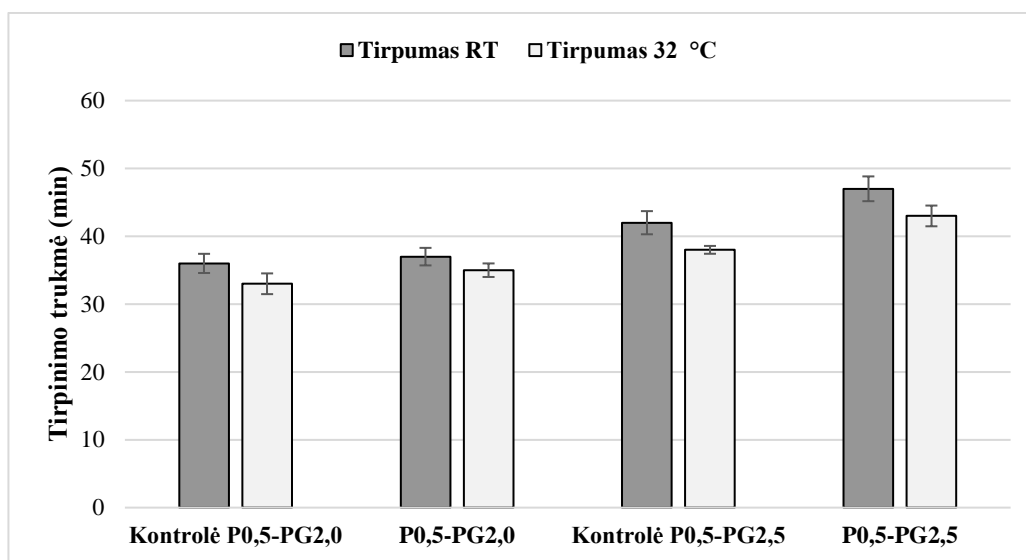
**Plėvelių pH nustatymo testas.** 19 paveikslėlyje pateikti plėvelių pH nustatymo rezultatai. Skirtingų sudėčių plėvelių su vaistine medžiaga vidutinė pH vertė yra  $6,48 \pm 0,06$ . Ši pH vertė yra tinkama naudoti transderminiam vaistų tiekimui išvengiant šalutinių poveikių [32].



19 pav. Plėvelių pH rezultatai

Analizuojant duomenis nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų ( $p > 0,05$ ) skirtumų tarp plėvelės P0,5-PG2,0 kontrolės ir plėvelių su vaistine medžiaga. Statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) skirtumas buvo nustatytas tarp plėvelės P0,5-PG2,5 kontrolės ir plėvelės su vaistine medžiaga. Vertinant kiekvienoje serijoje kontrolinių ir su vaistine medžiaga plėvelių mėginių pH vertes buvo nustatyta, kad SSN buvo iki 1,5 %.

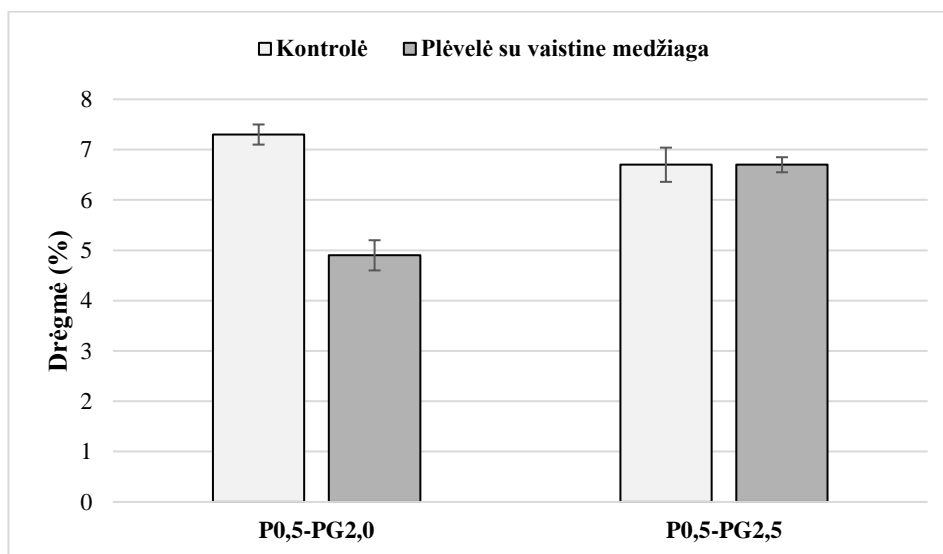
**Plėvelių suirimo ir tirpinimo testas.** Atlikus plėvelių suirimo testą nustatyta, kad plėvelės suirimo trukmė tiek kontrolinėse plėvelėse, tiek plėvelėse su vaistine medžiaga statistiškai reikšmingai ( $p > 0,05$ ) nesiskiria. Plėvelėje suirimo pradžia buvo  $5,6 \pm 0,2$  min. Analizuojant plėvelių tirpumo tyrimus nustatyta, kad trumpiausia tirpumo trukmė pasižymėjo plėvelės P0,5-PG2,0 kontrolė ir plėvelė su vaistine medžiaga 35,25 min tiek kambario temperatūroje, tiek 32 °C temperatūroje (20 pav.).



20 pav. Plėvelių tirpinimo trukmės rezultatai

Plėvelių P0,5-PG2,5 tirpumas tiek kontrolėje, tiek plėvelėje su vaistine medžiaga skiriasi 1,1 karto tarp kambario temperatūros ir 32 °C temperatūros, nustatytas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) skirtumas. Vertinant kiekvienoje serijoje kontrolinių ir plėvelių su vaistine medžiaga mėginių tirpumo trukmes kambario temperatūroje ir 32 °C temperatūroje buvo nustatyta, kad SSN buvo iki 5 %.

**Plėvelių drėgmės testas.** 21 paveikslėlyje pateikti drėgmės testo rezultatai rodo, kad į plėvelės matricą įterpus vaistinę medžiagą drėgmės kiekis sumažėjo abejose formuluotėse. Didžiausias drėgmės sumažėjimas 1,5 karto įterpus lidokaino hidrochloridą buvo nustatytas P0,5-PG2,0 lyginant su kontrole. Šis skirtumas yra statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ).

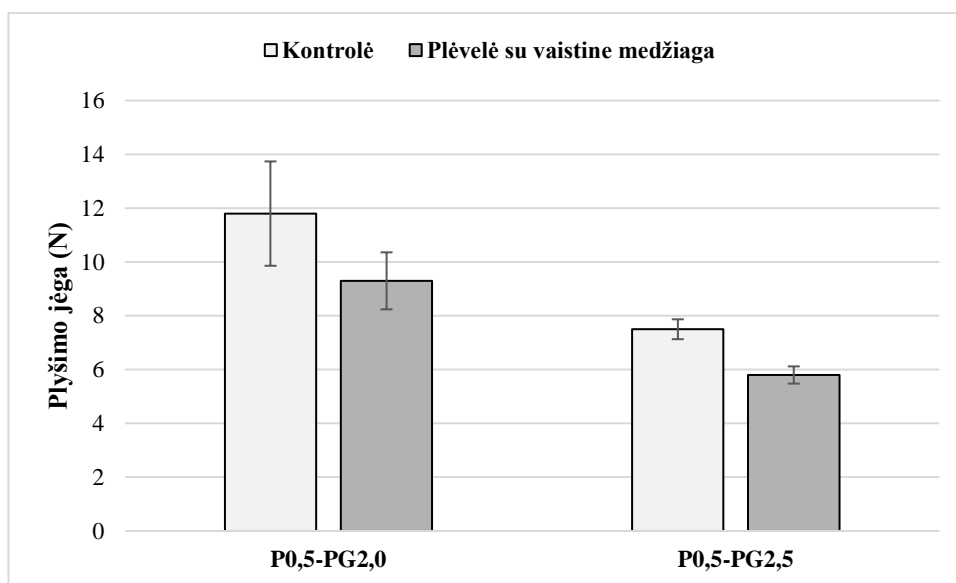


21 pav. Plėvelių drėgmės rezultatai

Lyginant plėvelių formuluočių su vaistine medžiaga drėgmės kiekius buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) skirtumas tarp P0,5-PG2,0 ir P0,5-PG2,5. Šis skirtumas galėjo būti nustatytas dėl skirtingo plastifikatoriaus kiekio plėvelės formulotėse. Vertinant kiekvienoje serijoje kontrolės ir plėvelių su vaistine medžiaga drėgmę buvo nustatyta, kad SSN buvo  $< 7$  %.

### 3.3.1. Atrinktų polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių su lidokaino hidrochloridu mechaninių savybių įvertinimas

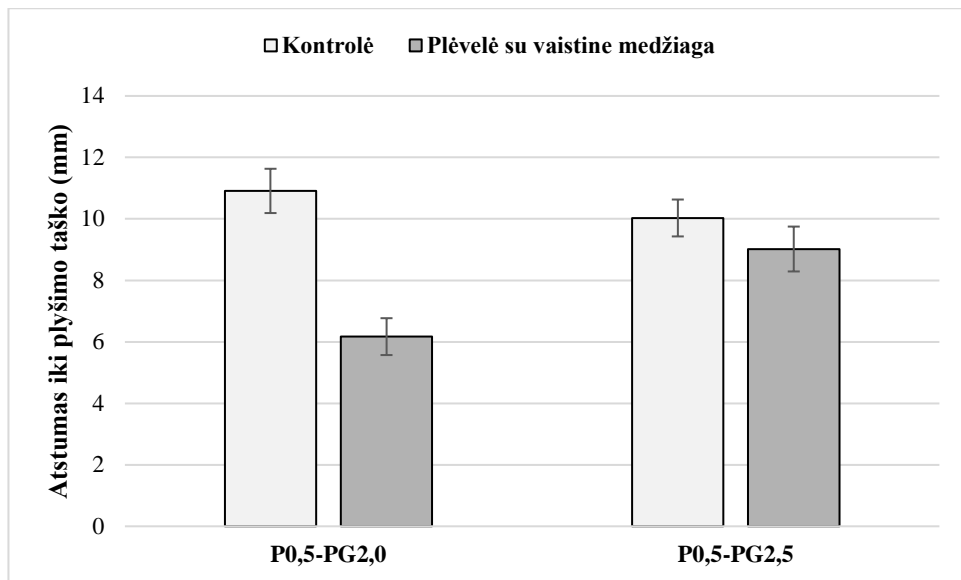
**Plėvelių plyšimo jėgos testas.** Analizuojant plyšimo jėgos testo rezultatus nustatyta, kad į plėvelės kompoziciją įterpus vaistinę medžiagą plėvelės mechaninės savybės sumažėjo (22 pav.). Tokia pati rezultatų tendencija yra aprašoma ir moksliniame straipsnyje, kuriame į karboksimetilceliuliozės natrio druskos plėveles su gliceroliu įterpus lidokaino hidrochlorido plyšimo jėga sumažėjo 1,72 karto [4].



22 pav. Plėvelių plyšimo jėgos rezultatai

Į plėvelę P0,5-PG2,5 įterpus lidokaino hidrochloridą plyšimo jėga sumažėjo 1,2 kartus, šis skirtumas yra statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ). Skirtingų formuluočių plėvelių mechaninės jėgos galėjo išsiskirti ir dėl skirtingo plastifikatoriaus (PG) kiekio formulotėje. Vertinant P0,5-PG2,5 serijos kontrolės ir plėvelių su vaistine medžiaga plyšimo jėgos SSN buvo  $< 6$  %, o plėvelės P0,5-PG2,0 SSN buvo  $< 17$  %.

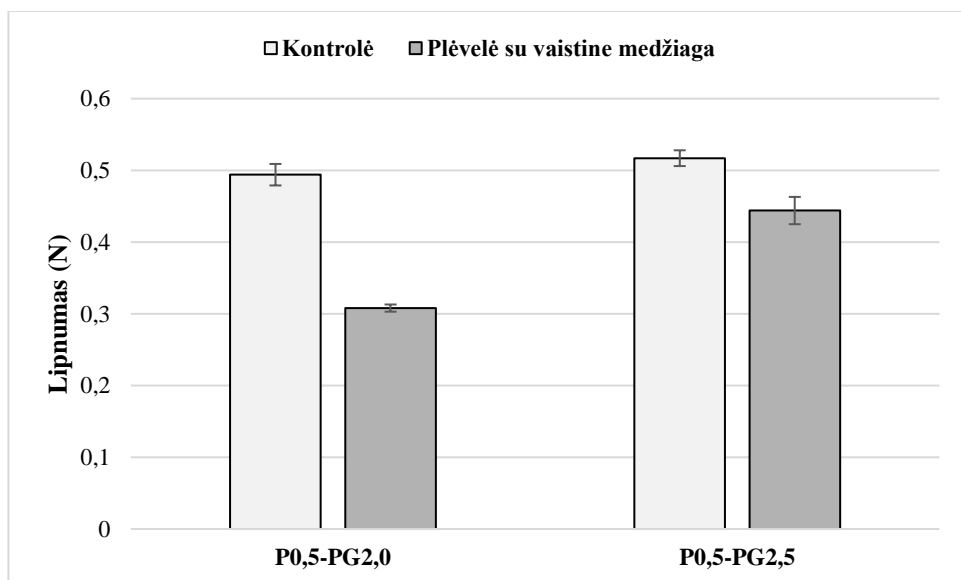
**Plėvelių atstumo iki plyšimo taško nustatymas.** Analizuojant plėvelių atstumą iki plyšimo taško duomenis pastebėta, kad vaistinės medžiagos įterpimas į plėvelės formulotę sumažino plyšimo atstumą (23 pav.). Kaip ir prieš tai atliktuose tyrimuose nustatyta plyšimo jėgos koreliacija su atstumu taip pat ir čia pastebima, kad sumažėjus plyšimo jėgai sumažėjo ir atstumas iki plyšimo taško.



23 pav. Plėvelių atstumo iki plyšimo taško rezultatai

Į plėvelės P0,5-PG2,0 matricą įterpus vaistinę medžiagą atstumas iki plyšimo sumažėja 1,76 karto, šis skirtumas yra statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ). Vertinant kiekvienoje serijoje kontrolių plėvelių atstumą iki plyšimo SSN buvo  $< 7\%$ . O plėvelių su lidokaino hidrochloridu atstumo iki plyšimo SSN buvo  $< 10\%$ .

**Plėvelių lipnumo nustatymo testas.** Nustačius atrinktų plėvelių lipnumą, nustatyta, kad vaistinės medžiagos įterpimas sumažino plėvelių lipnumą (24 pav.). Panašūs rezultatai gauti ir moksliniame straipsnyje, kuriame plėvelės matricą (karboksimetilceliuliozės, alginio rūgšties) su plastifikatoriumi (glicerolis) įterpus vaistinę medžiagą – paracetamolį, lipnumas sumažėjo [22].



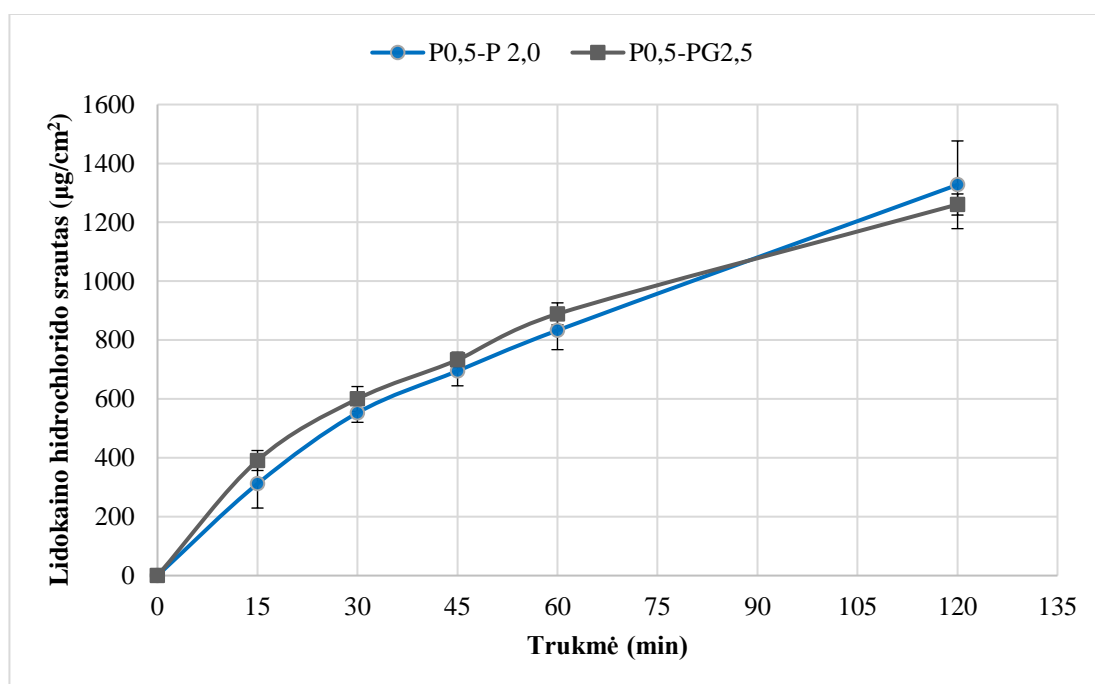
24 pav. Plėvelių lipnumo tyrimo rezultatai

Į abiejų plėvelių formuluotes įterpus lidokaino hidrochloridą lipnumas sumažėjo P0,5-PG2,0 – 1,6 karto, P0,5-PG2,5 – 1,1 karto. Statistinė analizė parodė statistiškai reikšmingą ( $p < 0,05$ ) skirtumą tarp šių sudėčių. Vertinant kiekvienoje serijoje kontrolinių ir plėvelių su vaistine medžiaga SSN buvo nustatytas  $< 7\%$ .



### 3.4. Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimo tyrimai *in vitro*

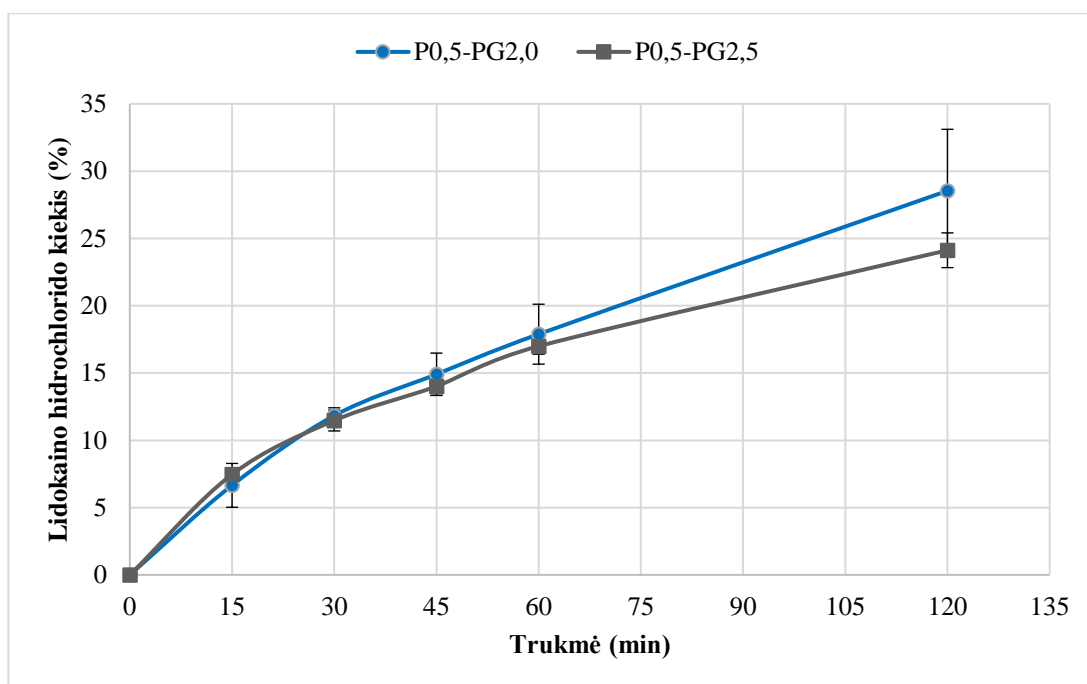
Kadangi plėvelės yra pagamintos iš hidrofiliųjų medžiagų, tai atpalaiduotas vaistinės medžiagos kiekis yra siejamas su galimu plėvelių tirpimu prasiskverbiant vandeniniai akceptoriniai terpei į matricą ir keičia tokių matricų klampą [77]. Lidokaino hidrochloridas galėjo prisidėti prie srauto didėjimo dėl hidrofiliškų savybių, kurios galėjo paskatinti polimerinės matricos irimą. Naudojami polimerai PVA ir KMC Na taip pat galėjo prisidėti prie vaistinės medžiagos atpalaidavimo [77]. Analizuojant duomenis buvo nustatyta, kad plėvelių *in vitro* kinetinis profilis atitinka *Higuchi* matematinį modelį ( $R^2 > 0,978 - 0,997$ ) (25 pav.). Nustatytas *Higuchi* matematinis modelis rodo, kad vaistinė medžiaga iš polimerinės matricos yra atpalaiduojama pastoviu srautu taip sukuriant prailginta medžiagos atpalaidavimą.



25 pav. Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių

*In vitro* tyrimo rezultatai parodė, kad didžiausias lidokaino hidrochlorido srautas (P0,5-PG2,0 – 311  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , P0,5PG2,5 – 390  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) buvo nustatytas po 15 min. Toliau atpalaidavimas lėtėjo, o po 120 min buvo nustatyta, kad iš P0,5-PG2,0 – 1327  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , P0,5PG2,5 – 1260  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Statistinė analizė parodė, kad statistiškai reikšmingo ( $p > 0,05$ ) skirtumo nėra.

Analizuojant lidokaino hidrochlorido kiekį (%) *in vitro* tyrimuose nustatyta, kad jau po 15 min buvo nustatyta P0,5-PG2,0 – 6,7 %, P0,5PG2,5 – 7,5 % lidokaino hidrochlorido (26 pav.). Toliau atpalaiduojamos medžiagos kiekis (%) mažėjo.



**26 pav.** Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių

Praėjus 120 min buvo nustatyta, kad iš P0,5-PG2,0 – 28,5 % ir P0,5-PG2,5 24,1 %. Statistinė analizė parodė, kad statiškai reikšmingo ( $p < 0,05$ ) skirtumo nebuvo.

### 3.5. Rezultatų apibendrinimas

Eksperimentinių plėvelių modeliavimo metu buvo naudojamas paviršiaus centrinės kompozicijos modelis, kuris yra dažniausiai naudojamas optimizuojant pusketes formas [91]. Modeliavimo metu buvo pasirinkti pagalbinių medžiagų santykiai ir vertinamas plėvelių susiformavimas ir mechaninės savybės (plyšimo jėga ir lipnumas). Plėvelės susiformavo, kai polimerų mišinio santykis buvo 3:1 ar 1,1:1 (KMC Na:PVA) ir kai polimero mišinio ir plastifikatoriaus santykiai buvo 1:2,4 ir 1:6,37 pasižymėjo didžiausiu lipnumu. Literatūroje teigiama, kad didesnė KMC Na dalis plėvelei suteikia adhezinės savybes, lankstumą [83].

Pasirinktos pagalbinės medžiagos leido suformuoti plėveles, kurių pH (6,74–6,97), įterpus lidokaino hidrochloridą pH pasikeitė nežymiai ir tai patvirtino, kad visos plėvelės yra tinkamos transderminiam vaistinių medžiagų tiekimui [32]. Tačiau šis parametras nėra tinkamas plėvelių atrankai. Drėgmė plėvelėse (2,72–9,72 %), prieš įterpiant lidokaino hidrochloridą buvo pasirinktos plėvelės, kurių drėgmė buvo daugiau nei 5 %. Įterpus vaistinę medžiagą vienoje plėvelių kompozicijoje drėgmė išliko tokia pati, o kitoje plėvelės kompozicijoje sumažėjo 1,4 karto. Tirpumas įterpus į plėvelę vaistinę medžiagą išliko nepakitęs. Analizuojant plėvelių mechanines savybes buvo nustatyta, kad lipnumas buvo 0,002–0,609 N, prieš vaistinės medžiagos įterpimą buvo atrinktos plėvelės, kurios pasižymėjo didžiausiu lipnumu. Įterpus lidokaino hidrochlorido lipnumas statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) sumažėjo nuo 1,1–1,6 karto. Plyšimo jėga buvo 5,64–25,26 N, atrankos metu buvo pasirinktos plėvelės, kurių plyšimo jėga buvo iki 15 N. Į atrinktas sudėtis įterpus vaistinę medžiagą plyšimo jėga statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) sumažėjo. Plėvelių atstumas iki plyšimo buvo 5,26–12,35 mm, atlikus plėvelių atranką buvo pasirinktas atstumas iki plyšimo didesnis nei 9 mm. Šis parametras įterpus lidokaino hidrochloridą sumažėjo 6,1–9,0 mm. Apibendrinant visas

plėvelių fizikines-chemines ir mechanines savybes galima teigti, kad įvertintos savybes leido atrinkti plėvelės kompozicijas tinkamas naudoti ant odos.

Nustatinėjant kokią didžiausią lidokaino hidrochlorido dozę galima įterpti į atrinktą plėvelę, buvo nustatyta, kad plėvelių mėginyje, kurio plotas  $1,77 \text{ cm}^2$  galima įterpti 10 mg vaistinės medžiagos. Pagamintos plėvelės vizualiai atrodė nepraradusios savybių ir tinkamos tolimesniems tyrimams. Atlikus *in vitro* atpalaidavimo tyrimą didžiausias lidokaino hidrochlorido kiekis buvo atpalaiduotas per 15 min tai  $311\text{--}390 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , o tolesnis atpalaidavimo srautas buvo mažesnis. Po 120 min buvo atpalaiduota  $1260\text{--}1327 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Tokie rezultatai rodo, kad plėvelės yra tinkamos atpalaiduoti lidokaino hidrochloridą.

## Išvados

1. Literatūros duomenimis pasirinktos pagalbinės medžiagos (karboksimetilceliuliozės natrio druska, polivinilo alkoholis ir 1,2-propandiolis) ir eksperimentiškai nustatyti medžiagų santykiai leido suformuoti plėveles. Analizuojant duomenis pagal pasirinktus kriterijus nebuvo gauti statistiškai reikšmingi matematiniai modeliai, kurie leistų prognozuoti fizikinės-cheminės ir mechaninės savybes. Eksperimentinės atrankos metu taikytas paviršiaus atsako centrinės kompozicijos modelis ir pasirinkti kokybės kriterijai (lipnumas, plyšimo jėga, atstumas iki plyšimo ir drėgmė) leido atrinkti sudėtis.
2. Atrinktos plėvelės sudėtį sudarė 0,5 g polimero mišinio ir skirtingas kiekis plastifikatoriaus 2,0 g ar 2,5 g. Nustatytos fizikinės-cheminės savybės parodė, kad atrinktų plėvelių pH (6,6–6,7), o plėvelių drėgmė buvo 6,6–7,3 %. Vertinant plėvelių mechanines savybes: plyšimo jėga (7,7–11,7 N), atstumas iki plyšimo (10 mm) ir lipnumas (0,494–0,517 N). Atrinktos plėvelių sudėtys yra tinkamos įterpti 10 mg lidokaino hidrokloridą į 1,77 cm<sup>2</sup> ploto plėvelės mėginį ir naudoti ant odos.
3. Į plėvelės matricą įterpus lidokaino hidrokloridą fizikinės-cheminės savybės pakito: pH vertė 6,4–6,5, drėgmė 4,9–6,7 %. Vertinant plėvelių mechanines savybes, jos sumažėjo: plyšimo jėga (5,8–9,2 N), atstumas iki plyšimo (6,1–9,0 mm) ir lipnumas (0,308–0,444 N). Lidokaino hidroklorido įterpimas pakeitė plėvelių fizikinės-cheminės ir mechaninės savybes, tačiau plėvelės išliko tinkamos naudoti ant odos.
4. *In vitro* tyrime nustatyta, kad didžiausias srautas buvo po 15 min, kurio metu atpalaiduota 6,7–7,5 % lidokaino hidroklorido, o toliau atpalaidavimo procesas lėtėjo. Tokios plėvelės yra tinkamos tiekti lidokaino hidrokloridą į odą.

## Literatūros sąrašas

1. TADDIO, A., et al. A Randomized Trial of Rotavirus Vaccine Versus Sucrose Solution for Vaccine Injection Pain. *Vaccine*. [interaktyvus]. 2015, vol. 33, no. 25 [žiūrėta 2021-05-01]. pp. 2939-2943 ISSN: 0264-410X. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.057.
2. GIOVANNITTI, J.A., ROSENBERG, M.B. and PHERO, J.C. Pharmacology of Local Anesthetics used in Oral Surgery. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. [interaktyvus]. 2013, vol. 25, no. 3 [žiūrėta 2021-04-04]. pp. 453-465. ISSN 1042-3699. DOI: 10.1016/j.coms.2013.03.003.
3. KARKI, S., et al. Thin Films as an Emerging Platform for Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. [interaktyvus]. 2016, vol. 11, no. 5 [žiūrėta 2020-03-19]. pp. 559-574 ISSN: 1818-0876. DOI: 10.1016/j.ajps.2016.05.004.
4. VINKLÁRKOVÁ, L., et al. Film Wound Dressing with Local Anesthetic Based on Insoluble Carboxymethylcellulose Matrix. *Journal of Applied Biomedicine*. [interaktyvus]. 2017, vol. 15, no. 4 [žiūrėta 2020-10-09]. pp. 313-320 ISSN: 1214-021X. DOI: 10.1016/j.jab.2017.08.002.
5. NASERI, A., et al. Convective Drying Kinetics of Polymer Strip Films Loaded with a BCS Class II Drug. *AAPS PharmSciTech*. [interaktyvus]. 2019, vol. 20, no. 2 [žiūrėta 2020-01-27]. pp. 1-10 DOI: 10.1208/s12249-018-1241-7.
6. TEODORESCU, M., BERCEA, M. and MORARIU, S. Biomaterials of PVA and PVP in Medical and Pharmaceutical Applications: Perspectives and Challenges. *Biotechnology Advances*. [interaktyvus]. 2019, vol. 37, no. 1 [žiūrėta 2020-01-27]. pp. 109-131 ISSN: 0734-9750. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.008.
7. GAAZ, T.S., et al. Properties and Applications of Polyvinyl Alcohol, Halloysite Nanotubes and their Nanocomposites. *Molecules (Basel, Switzerland)*. [interaktyvus]. 2015, vol. 20, no. 12 [žiūrėta 2021-02-20]. pp. 22833-22847. ISSN: 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules201219884.
8. BELLAN, C., et al. Preparation and Characterization of Polyvinyl Alcohol Thin Films for Organic Thin Film Transistors and Biomedical Applications. [interaktyvus]. 2018, vol. 5 [žiūrėta 2020-04-05]. pp. 16-18. DOI: 10.26524/krj264
9. PRAJAPATI, S.K., JAIN, A., JAIN, A. and JAIN, S. Biodegradable Polymers and Constructs: A Novel Approach in Drug Delivery. *European Polymer Journal*. [interaktyvus]. 2019, vol. 120 [žiūrėta 2019-11-14] ISSN: 0014-3057. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2019.08.018.
10. DEB, P.K., et al. Pharmaceutical and Biomedical Applications of Polymers. *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. [interaktyvus]. 2019 [žiūrėta 2021-02-08]. pp. 203-267. DOI: 10.1016/B978-0-12-817909-3.00006-6.
11. ASGHARI, F., et al. Biodegradable and Biocompatible Polymers for Tissue Engineering Application: A Review. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. [interaktyvus]. 2017, vol. 45, no. 2 [žiūrėta 2020-01-20]. pp. 185-192 ISSN: 2169-1401. DOI: 10.3109/21691401.2016.1146731.
12. DIXIT, R.P. and PUTHLI, S.P. Oral Strip Technology: Overview and Future Potential. *Journal of Controlled Release*. [interaktyvus]. 2009, vol. 139, no. 2 [žiūrėta 2019-11-11]. pp. 94-107 ISSN: 0168-3659. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.06.014.

13. CHANDY, T., Biocompatibility of Materials and its Relevance to Drug Delivery and Tissue Engineering. [interaktyvus]. 2020pp. 297-331 ISBN: 9780081026809.
14. FREDERIKSEN, K., GUY, R.H. and PETERSSON, K. Formulation Considerations in the Design of Topical, Polymeric Film-Forming Systems for Sustained Drug Delivery to the Skin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. [interaktyvus]. 2015, vol. 91 [žiūrėta 2021-02-08]. pp. 9-15 ISSN: 0939-6411. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.01.002.
15. FU, X., HOSTA-RIGAU, L., CHANDRAWATI, R. and CUI, J. Multi-Stimuli-Responsive Polymer Particles, Films, and Hydrogels for Drug Delivery. *Chem*. [interaktyvus]. 2018, vol. 4, no. 9 [žiūrėta 2019-12-22]. pp. 2084-2107 ISSN: 2451-9294. DOI: 10.1016/j.chempr.2018.07.002.
16. TRAN, T.T.D. and TRAN, P.H.L. Controlled Release Film Forming Systems in Drug Delivery: The Potential for Efficient Drug Delivery. *Pharmaceutics*. [interaktyvus]. 2019, vol. 11, no. 6 [žiūrėta 2020-10-01] ISSN: 1999-4923. DOI: 10.3390/pharmaceutics11060290.
17. BALA, R., PAWAR, P., KHANNA, S. and ARORA, S. Orally Dissolving Strips: A New Approach to Oral Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. [interaktyvus]. 2013, vol. 3, no. 2 [žiūrėta 2020-11-24]. pp. 67 ISSN 2230-973X. DOI: 10.4103/2230-973X.114897.
18. BOLOGNIA, J., SCHAFFER, J., CERRONI-LORENZO. *Dermatology*. 4th ed. [interaktyvus]. 2017 [žiūrėta 2021-03-25]. ISBN: 9780702063435.
19. KAMOUN, E.A., KENAWY, E.S. and CHEN, X. A Review on Polymeric Hydrogel Membranes for Wound Dressing Applications: PVA-Based Hydrogel Dressings. *Journal of Advanced Research*. [interaktyvus]. 2017, vol. 8, no. 3 [žiūrėta 2020-03-19]. pp. 217-233 ISSN: 2090-1232. DOI: 10.1016/j.jare.2017.01.005.
20. LEE, Y., et al. Orally Disintegrating Films Focusing on Formulation, Manufacturing Process, and Characterization. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, [interaktyvus]. 2017, vol. 47, no. 3 [žiūrėta 2021-03-22]. pp. 183-201. ISSN: 2093-5552. DOI: 10.1007/s40005-017-0311-2.
21. IRFAN, M., et al. Orally Disintegrating Films: A Modern Expansion in Drug Delivery System. *Saudi Pharmaceutical Journal*. [interaktyvus]. 2016, vol. 24, no. 5 [žiūrėta 2021-03-28]. pp. 537-546 ISSN: 1319-0164. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.02.024.
22. BOATENG, J., MANI, J. and KIANFAR, F. Improving Drug Loading of Mucosal Solvent Cast Films using a Combination of Hydrophilic Polymers with Amoxicillin and Paracetamol as Model Drugs. *BioMed Research International*. [interaktyvus]. 2013, vol. 2013 [žiūrėta 2021-03-28] ISSN: 2314-6133. DOI: 10.1155/2013/198137.
23. IRFAN, M., et al. Orally Disintegrating Films: A Modern Expansion in Drug Delivery System. *Saudi Pharmaceutical Journal*. [interaktyvus]. 2016, vol. 24, no. 5 [žiūrėta 2020-06-14]. pp. 537-546 ISSN: 1319-0164. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.02.024.
24. PARK, S., HAN, U., CHOI, D. and HONG, J. Layer-by-Layer Assembled Polymeric Thin Films as Prospective Drug Delivery Carriers: Design and Applications. *Biomaterials Research*. [interaktyvus]. 2018, vol. 22, no. 1 [žiūrėta 2020-03-19]. pp. 29 ISSN: 1226-4601. DOI: 10.1186/s40824-018-0139-5.

25. WOHL, B.M. and ENGBERSEN, J.F.J. Responsive Layer-by-Layer Materials for Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*. [interaktyvus]. 2012, vol. 158, no. 1 [žiūrėta 2021-02-13]. pp. 2-14. ISSN: 0168-3659. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.08.035.
26. KIM, Y. and MATSUNAGA, Y.T. Thermo-Responsive Polymers and their Application as Smart Biomaterials. *Journal of Materials Chemistry B*. [interaktyvus]. 2017, vol. 5, no. 23 [žiūrėta 2020-01-20]. pp. 4307-4321 ISSN: 2050-750X. DOI: 10.1039/c7tb00157f.
27. PRIYA JAMES, H., JOHN, R., ALEX, A. and ANOOP, K.R. Smart Polymers for the Controlled Delivery of Drugs - a Concise Overview. *Acta Pharmaceutica Sinica.B*. [interaktyvus]. 2014, vol. 4, no. 2 [žiūrėta 2020-05-01]. pp. 120 ISSN: 2211-3835. DOI: 10.1016/j.apsb.2014.02.005.
28. GUTSCHKE, E., BRACHT, S., NAGEL, S. and WEITSCHIES, W. Adhesion Testing of Transdermal Matrix Patches with a Probe Tack Test – in Vitro and in Vivo Evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. [interaktyvus]. 2010, vol. 75, no. 3 [žiūrėta 2020-04-29]. pp. 399-404 ISSN: 0939-6411. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.03.016.
29. WU, K., et al. Cohesive and Adhesive Properties of Nanocrystalline Ti Thin Films on Polyimide Substrates. *Materials Science & Engineering.A, Structural Materials : Properties, Microstructure and Processing*. [interaktyvus]. 2019, vol. 744 [žiūrėta 2020-10-09]. pp. 746-753 ISSN: 0921-5093. DOI: 10.1016/j.msea.2018.12.089.
30. PREIS, M., KNOP, K. and BREITKREUTZ, J.ö. Mechanical Strength Test for Orodispersible and Buccal Films. *International Journal of Pharmaceutics*. [interaktyvus]. 2014, vol. 461, no. 1-2 [žiūrėta 2020-03-20]. pp. 22-29 ISSN: 0378-5173. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.11.033.
31. SINGH, B. and VERMA, S. Polymers in Designing the Mucoadhesive Films: A Comprehensive Review. *International Journal of Green Pharmacy*. [interaktyvus]. 2018, vol. 12 [žiūrėta 2020-03-26]. pp. ISSN: 0973-8258.
32. HANIF, M., ZAMAN, M. and CHAURASIYA, V. Polymers used in Buccal Film: A Review. *Designed Monomers and Polymers*. [interaktyvus]. 2015, vol. 18, no. 2 [žiūrėta 2020-06-14]. pp. 105-111 DOI: 10.1080/15685551.2014.971389.
33. MOKHTARZADE, A. and JAMAVARI, A. A Review of Polyvinyl Alcohol / Carboxy Methyl Cellulose (PVA/CMC) Composites for various Applications. *Journal of Composites and Compounds*. [interaktyvus]. 2020, vol. 2 DOI: 10.29252/jcc.2.2.2.
34. NAIR, A.B., et al. In Vitro Techniques to Evaluate Buccal Films. *Journal of Controlled Release*. [interaktyvus]. 2013, vol. 166, no. 1 [žiūrėta 2021-02-16]. pp. 10-21. ISSN: 0168-3659. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.11.019.
35. GUPTA, M.S. and KUMAR, T.P. Characterization of Orodispersible Films: An Overview of Methods and Introduction to a New Disintegration Test Apparatus using LDR - LED Sensors. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. [interaktyvus]. 2020, vol. 109, no. 10 [žiūrėta 2021-03-28]. pp. 2925-2942. ISSN: 0022-3549. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.06.012.
36. KATHE, K. and KATHPALIA, H. Film Forming Systems for Topical and Transdermal Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. [interaktyvus]. 2017, vol. 12, no. 6 [žiūrėta 2021-04-04]. pp. 487-497 ISSN: 1818-0876. DOI: 10.1016/j.ajps.2017.07.004.

37. KAUR, G., SINGH, D. and BRAR, V. Bioadhesive Okra Polymer Based Buccal Patches as Platform for Controlled Drug Delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*. [interaktyvus]. 2014, vol. 70 [žiūrėta 2019-12-22]. pp. 408-419 ISSN: 0141-8130. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.07.015.
38. RUSSO, E., et al. A Focus on Mucoadhesive Polymers and their Application in Buccal Dosage Forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. [interaktyvus]. 2016, vol. 32 [žiūrėta 2021-02-14]. pp. 113-125. ISSN: 1773-2247. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.06.016.
39. KUMRIA, R., NAIR, A.B. and AL-DHUBIAB, B. Loratidine Buccal Films for Allergic Rhinitis: Development and Evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. [interaktyvus]. 2014, vol. 40, no. 5 [žiūrėta 2021-02-16]. pp. 625-631 ISSN: 0363-9045. DOI: 10.3109/03639045.2014.884125.
40. BOATENG, J.S. and POPESCU, A.M. Composite Bi-Layered Erodible Films for Potential Ocular Drug Delivery. *Colloids and Surfaces, B, Biointerfaces*. [interaktyvus]. 2016, vol. 145 [žiūrėta 2021-02-16]. pp. 353-361 ISSN: 0927-7765. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.05.014.
41. TIGHSAZZADEH, M., MITCHELL, J.C. and BOATENG, J.S. Development and Evaluation of Performance Characteristics of Timolol-Loaded Composite Ocular Films as Potential Delivery Platforms for Treatment of Glaucoma. *International Journal of Pharmaceutics*. [interaktyvus]. 2019, vol. 566 [žiūrėta 2020-10-01]. pp. 111-125 ISSN: 0378-5173. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.059.
42. KAYA, D. and ALEMDAR, N. Electroconductive Hyaluronic Acid/Gelatin/Poly(Ethylene Oxide) Polymeric Film Reinforced by Reduced Graphene Oxide. *Journal of Applied Polymer Science*. [interaktyvus]. 2019, vol. 136, no. 1 [žiūrėta 2019-11-05]. pp. n/a ISSN: 0021-8995. DOI: 10.1002/app.46905.
43. FELTON, L. and PORTER, S. An Update on Pharmaceutical Film Coating for Drug Delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. [interaktyvus]. 2013, vol. 10 [žiūrėta 2021-02-16] DOI: 10.1517/17425247.2013.763792.
44. SHIBATA, H., YOSHIDA, H., IZUTSU, K. and GODA, Y. Use of Bicarbonate Buffer Systems for Dissolution Characterization of Enteric-coated Proton Pump Inhibitor Tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. [interaktyvus]. 2016, vol. 68, no. 4 [žiūrėta 2020-03-26]. pp. 467-474 ISSN 0022-3573. DOI 10.1111/jphp.12540.
45. REGENTHAL, R., et al. Pharmacokinetic Evaluation of a Transdermal Anastrozole-in-Adhesive Formulation. *Drug Design, Development and Therapy*. [interaktyvus]. 2018, vol. 12 [žiūrėta 2021-03-22]. pp. 3653 ISSN: 1177-8881. DOI: 10.2147/DDDT.S170764.
46. KWON, J., et al. Preparation of Erythromycin-Loaded Poly(Vinylalcohol) Film and Investigation of its Feasibility as a Transdermal Delivery Carrier. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. [interaktyvus]. 2014, vol. 11, no. 3 [žiūrėta 2021-02-07]. pp. 211-216 ISSN: 1738-2696. DOI: 10.1007/s13770-014-0018-7.
47. BELLAM BALAJI, A., et al. Natural and Synthetic Biocompatible and Biodegradable Polymers. [interaktyvus]. 2018 [žiūrėta 2020-04-02]. pp. 3-32 DOI: 10.1016/B978-0-08-100970-3.00001-8.
48. ARAVAMUDHAN, A., RAMOS, D., NADA, A. and KUMBAR, S. Natural Polymers: Polysaccharides and their Derivatives for Biomedical Applications. *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*. [interaktyvus]. 2014 [žiūrėta 2020-04-30]. pp. 67-89 ISSN: 9780-123969835. DOI: 10.1016/B978-0-12-396983-5.00004-1.



49. DEB, J., DAS, M. and DAS, A. Excellency of Natural Polymer in Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Science Archive*. [interaktyvus]. 2017, vol. 5 [žiūrėta 2020-04-04]. pp. 17-22.
50. OLATUNJI, O. *Natural Polymers*. Cham: Springer International Publishing AG. [interaktyvus]. 2016 [žiūrėta 2021-02-19]. ISBN: 3319264125. DOI: 10.1007/978-3-319-26414-1.
51. CALORI, I.R., et al. Polymer Scaffolds as Drug Delivery Systems. *European Polymer Journal*. [interaktyvus]. 2020, vol. 129 [žiūrėta 2020-04-05] ISSN: 0014-3057. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2020.109621.
52. HACKER, M.C., KRIEGHOFF, J. and MIKOS, A.G. Principles of Regenerative Medicine. [interaktyvus]. 2019 *Chapter 33 Synthetic Polymers*, pp. 559-590.
53. APLAN, M.P. and GOMEZ, E.D. Recent Developments in Chain-Growth Polymerizations of Conjugated Polymers. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. [interaktyvus]. 2017, vol. 56, no. 28 [žiūrėta 2020-03-15]. pp. 7888-7901 ISSN: 0888-5885. DOI: 10.1021/acs.iecr.7b01030.
54. MEHRBAN, N., TEOH, G. and BIRCHALL, M. 3D Bioprinting for Tissue Engineering: Stem Cells in Hydrogels. *International Journal of Bioprinting*. [interaktyvus]. 2016 [žiūrėta 2020-01-27] DOI: 10.18063/IJB.2016.01.006.
55. PODZIMEK, S. Encyclopedia of Analytical Science (Third Edition) P. WORSFOLD, C. POOLE, A. TOWNSHEND and M. MIRÓ eds., Oxford: Academic Press. [interaktyvus]. 2019 *Polymers / Synthetic*, pp. 360-370 ISBN: 9780081019849.
56. ASLAM, M., KALYAR, M.A. and RAZA, Z.A. Polyvinyl Alcohol: A Review of Research Status and use of Polyvinyl Alcohol Based Nanocomposites. *Polymer Engineering & Science*. [interaktyvus]. 2018, vol. 58, no. 12 [žiūrėta 2020-05-01]. pp. 2119-2132 ISSN: 0032-3888. DOI: 10.1002/pen.24855.
57. AKHTAR, M., et al. Properties and Applications of Polyvinyl Alcohol, Halloysite Nanotubes and their Nanocomposites. *Molecules*. [interaktyvus]. 2015, vol. 20, no. 12 [žiūrėta 2019-12-26]. pp. 22833 DOI: 10.3390/molecules201219884.
58. POPESCU, M., DOGARU, B., GOANTA, M. and TIMPU, D. Structural and Morphological Evaluation of CNC Reinforced PVA/Starch Biodegradable Films. *International Journal of Biological Macromolecules*. [interaktyvus]. 2018, vol. 116 [žiūrėta 2020-06-13]. pp. 385-393 ISSN: 0141-8130. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.036.
59. LI, Y., WANG, B., MA, M. and WANG, B. Review of Recent Development on Preparation, Properties, and Applications of Cellulose-Based Functional Materials. *International Journal of Polymer Science*. [interaktyvus]. 2018, vol. 2018 [žiūrėta 2020-11-15] ISSN: 1687-9422. DOI: 10.1155/2018/8973643.
60. EL-SAYED, S., MAHMOUD, K.H., FATAH, A.A. and HASSEN, A. DSC, TGA and Dielectric Properties of Carboxymethyl Cellulose/Polyvinyl Alcohol Blends. *Physica.B, Condensed Matter*. [interaktyvus]. 2011, vol. 406, no. 21 [žiūrėta 2020-01-20]. pp. 4068-4076 ISSN: 0921-4526. DOI: 10.1016/j.physb.2011.07.050.
61. ALMLÖF, H., SCHENZEL, K. and GERMGÅRD, U. Carboxymethyl Cellulose Produced at Different Mercerization Conditions and Characterized by NIR FT Raman Spectroscopy and

- Chemometric Methods. *Bioresources*. [interaktyvus]. 2013, vol. 8, no. 2 [žiūrėta 2020-03-15]. pp. 1918-1932 ISSN: 1930-2126. DOI: 10.15376/biores.8.2.1918-1932.
62. JAVANBAKHT, S. and SHAABANI, A. Carboxymethyl Cellulose-Based Oral Delivery Systems. *International Journal of Biological Macromolecules*. [interaktyvus]. 019, vol. 133 [žiūrėta 2020-05-01]. pp. 21-29 ISSN: 0141-8130. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.04.079.
63. PETTIGNANO, A., CHARLOT, A. and FLEURY, E. Carboxyl-Functionalized Derivatives of Carboxymethyl Cellulose: Towards Advanced Biomedical Applications. *Polymer Reviews*. [interaktyvus]. 2019, vol. 59, no. 3 [žiūrėta 2020-04-24]. pp. 510-560 ISSN: 1558-3724. DOI: 10.1080/15583724.2019.1579226.
64. VINKLÁRKOVÁ, L., et al. Formulation of Novel Layered Sodium Carboxymethylcellulose Film Wound Dressings with Ibuprofen for Alleviating Wound Pain. *BioMed Research International*. [interaktyvus]. 2015, vol. 2015 [žiūrėta 2020-10-09] ISSN: 2314-6133. DOI: 10.1155/2015/892671.
65. MOHSIN, M., HOSSIN, A. and HAIK, Y. Thermal and Mechanical Properties of Poly(Vinyl Alcohol) Plasticized with Glycerol. *Journal of Applied Polymer Science*. [interaktyvus]. 2011, vol. 122, no. 5 [žiūrėta 2020-01-27]. pp. 3102-3109. ISSN: 0021-8995. DOI: 10.1002/app.34229.
66. VIEIRA, M.G.A., DA SILVA, M.A., DOS SANTOS, L.O. and BEPPU, M.M. Natural-Based Plasticizers and Biopolymer Films: A Review. *European Polymer Journal*. [interaktyvus]. 2011, vol. 47, no. 3 [žiūrėta 2020-10-09]. pp. 254-263 ISSN: 0014-3057. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2010.12.011.
67. HOFFMANN, E.M., BREITENBACH, A. and BREITKREUTZ, J.ö. Advances in Orodispersible Films for Drug Delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. [interaktyvus]. 2011, vol. 8, no. 3 [žiūrėta 2020-05-01]. pp. 299-316 ISSN: 1742-5247. DOI: 10.1517/17425247.2011.553217.
68. LIM, S.Y., et al. Mucoadhesive Thin Films for the Simultaneous Delivery of Microbicide and Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Periodontal Diseases. *International Journal of Pharmaceutics*. [interaktyvus]. 2020, vol. 573 [žiūrėta 2020-01-20] ISSN: 0378-5173. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118860.
69. BAEK, S., et al. Development of a Lidocaine-Loaded Alginate/CMC/PEO Electrospun Nanofiber Film and Application as an Anti-Adhesion Barrier. *Polymers*. [interaktyvus]. 2020, vol. 12, no. 3 [žiūrėta 2020-05-01] ISSN: 2073-4360. DOI: 10.3390/polym12030618.
70. URANGA, J., et al. Citric Acid-Incorporated Fish Gelatin/Chitosan Composite Films. *Food Hydrocolloids*. [interaktyvus]. 2019, vol. 86 [žiūrėta 2020-10-01]. pp. 95-103 ISSN: 0268-005X. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2018.02.018.
71. ZORZETTO, L., et al. From Micro- to Nanostructured Implantable Device for Local Anesthetic Delivery. *International Journal of Nanomedicine*. [interaktyvus]. 2016, vol. 11 [žiūrėta 2020-10-17]. pp. 2695-2709 ISSN: 1176-9114. DOI: 10.2147/IJN.S99028.
72. BECKER, D.E. and REED, K.L. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesthesia Progress*. [interaktyvus]. 2012, vol. 59, no. 2 [žiūrėta 2021-04-04]. pp. 90 ISSN: 0003-3006. DOI: 10.2344/0003-3006-59.2.90.

73. GIOVANNITTI, J., ROSENBERG, M. and PHERO, J. Pharmacology of Local Anesthetics used in Oral Surgery. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. [interaktyvus]. 2013, vol. 25 [žiūrėta 2019-12-22] DOI 10.1016/j.coms.2013.03.003.
74. TALBI, Y., BRULIN, D., CAMPO, E. and FOURNIOLS, J. 2017 13th IASTED International Conference on Biomedical Engineering (BioMed). [interaktyvus]. 2017 DOI: 10.2316/P.2017.852-024.
75. ZHOU, G., et al. Determination and Correlation of Solubility with Thermodynamic Analysis of Lidocaine Hydrochloride in Pure and Binary Solvents. *Journal of Molecular Liquids*. [interaktyvus]. 2018, vol. 265 [žiūrėta 2020-10-17]. pp. 442-449 ISSN: 0167-7322. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.06.035.
76. U.S. Food and Drug Administration. [žiūrėta 2021-04-20]. Prieiga prie: <https://www.fda.gov/>
77. PADULA, C., et al. In Vitro Evaluation of Mucoadhesive Films for Gingival Administration of Lidocaine. *AAPS PharmSciTech*. [interaktyvus]. 2013, vol. 14, o. 4 [žiūrėta 2020-02-29]. pp. 1279 ISSN: 1530--9932. DOI: 10.1208/s12249-013-0020-8.
78. VANJERI, V.N., et al. Thermal and Tensile Properties Study of 4-Hydroxycoumarin Doped Polyvinyl Alcohol/Chitosan Blend Films. *Chemical Data Collections*. [interaktyvus]. 2019, vol. 23 [žiūrėta 2020-10-09]. pp. 100257 ISSN: 2405-8300. DOI: 10.1016/j.cdc.2019.100257.
79. GÓMEZ-ALDAPA, C.A., et al. Effect of Polyvinyl Alcohol on the Physicochemical Properties of Biodegradable Starch Films. *Materials Chemistry and Physics*. [interaktyvus]. 2020, vol. 239 [žiūrėta 2019-12-22] ISSN: 0254-0584. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2019.122027.
80. YADAV, I., et al. Synthesis and Characterization of Polyvinyl Alcohol- Carboxymethyl Tamarind Gum Based Composite Films. *Carbohydrate Polymers*. [interaktyvus]. 2017, vol. 165 [žiūrėta 2020-10-07]. pp. 159-168 ISSN: 0144-8617. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.02.026.
81. REVENY, J., TANUWIJAYA, J. and REMALYA, A. Formulation of Orally Dissolving Film (ODF) Metoclopramide using Hydroxy Propyl Methyl Cellulose and Polyvinyl Alcohol with Solvent Casting Method. *International Journal of ChemTech Research*. [interaktyvus]. 2017, vol. 10 [žiūrėta 2020-06-16] ISSN: 0974-4290.
82. WAHYUNINGTYAS, D. and DINATA, A. Combination of Carboxymethyl Cellulose (CMC) - Corn Starch Edible Film and Glycerol Plasticizer as a Delivery System of Diclofenac Sodium. [interaktyvus]. 2018, vol. 1977 [žiūrėta 2020-06-15]. pp. 030032 DOI: 10.1063/1.5042952.
83. SIREGAR, F.K., NASUTION, D.Y., MUIS, Y. and KABAN, D.Y. Preparation and Characterization of Antibacterial Film Based on Carboxymethylcellulose from Gebang Leaf (Coryphautan), Polyvinyl Alcohol Andcitric Acid. *Rasayan Journal of Chemistry*. [interaktyvus]. 2019, vol. 12 [žiūrėta 2020-06-11]. pp. 554-564 DOI: 10.31788/RJC.2019.1225126.
84. GHORPADE, V.S., DIAS, R.J., MALI, K.K. and MULLA, S.I. Citric Acid Crosslinked Carboxymethylcellulose-Polyvinyl Alcohol Hydrogel Films for Extended Release of Water Soluble Basic Drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. [interaktyvus]. 2019, vol. 52 [žiūrėta 2019-12-26]. pp. 421-430 ISSN: 1773-2247. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.05.013.
85. FASIHI, H., FAZILATI, M., HASHEMI, M. and NOSHIRVANI, N. Novel Carboxymethyl Cellulose-Polyvinyl Alcohol Blend Films Stabilized by Pickering Emulsion Incorporation Method.

*Carbohydrate Polymers*. [interaktyvus]. 2017, vol. 167 [žiūrėta 2019-12-22]. pp. 79-89 ISSN: 0144-8617. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.03.017.

86. NAIR, K., et al. Investigation of Plasma Treatment on Micro-Injection Moulded Microneedle for Drug Delivery. *Pharmaceutics*. [interaktyvus]. 2015, vol. 7, no. 4 [žiūrėta 2021-03-28]. pp. 471-485 DOI: 10.3390/pharmaceutics7040471.

87. LITVINAITĖ, M. Metilceliuliozinių Plėvelių Su Lidokaino Hidrochloridu Sudėties Modeliavimas, Optimizavimas Ir Biofarmacinis Vertinimas. Magistrinis Darbas. [interaktyvus]. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, 2019 [žiūrėta 2021-04-04]. Prieiga per: <https://www.lsmuni.lt/cris/handle/20.500.12512/104084>.

88. JANTRAWUT, P., et al. Effect of Plasticizer Type on Tensile Property and in Vitro Indomethacin Release of Thin Films Based on Low-Methoxyl Pectin. *Polymers*. [interaktyvus]. 2017, vol. 9, no. 7 [žiūrėta 2021-04-24]. pp. 289 DOI: 10.3390/polym9070289.

89. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie, SAM. *Lidocaine Accord*. Sep 30, 2015. [žiūrėta 2020-04-15] Prieiga per: <https://www.vvkt.lt/>.

90. DrugBank. *Lidocaine*. [žiūrėta 2020-0415]. Prieiga per: <https://www.drugbank.com/>.

91. BASSI, P. and KAUR, G. Polymeric Films as a Promising Carrier for Bioadhesive Drug Delivery: Development, Characterization and Optimization. *Saudi Pharmaceutical Journal*. [interaktyvus]. 2017, vol. 25, no. 1 [žiūrėta 2021-04-25]. pp. 32-43. ISSN: 1319-0164. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.06.003.

## Publikacijų sąrašas

### Mokslinių tyrimų rezultatų skelbimas konferencijose

Lauryna Ragauskaitė, Modestas Žilius. 2021. Polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos mišinio plėvelių su lidokaino hidrochloridu mechaninių ir biofarmacinių savybių įvertinimas. Studentų mokslinė konferencija „Chemija ir cheminė technologija 2021“ Kaunas.

## **Padėka**

Dėkoju magistrinio darbo vadovui lekt. dr. Modestui Žiliui už suteiktas teorines ir praktines žinias, patarimus ir pagalbą. Taip pat dėkoju visam Klinikinės farmacijos katedros kolektyvui už suteiktą pagalbą. Dėkoju Vaistų technologijos ir socialinės farmacijos katedrai už galimybę pasinaudoti laboratorine įranga.