



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Lidokaino hidrochlorido transderminis tiekimas pritaikant polimerinėmis plėvelėmis dengtas mikroadatas

Baigiamasis magistro projektas

Lina Daržinskaitė

Projekto autorė

prof. dr. Vitalis Briedis

Vadovas

Kaunas, 2022



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Lidokaino hidrochlorido transderminis tiekimas pritaikant polimerinėmis plėvelėmis dengtas mikroadatas

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Lina Daržinskaitė

Projekto autorė

prof. dr. Vitalis Briedis

Vadovas

lekt. dr. Modestas Žilius

Recenzentas

Kaunas, 2022



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

Lina Daržinskaitė

Lidokaino hidrochlorido transderminis tiekimas pritaikant polimerinėmis plėvelėmis dengtas mikroadatas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

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

Lina Daržinskaitė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Daržinskaitė, Lina. Lidokaino hidrochlorido transderminis tiekimas pritaikant polimerinėmis plėvelėmis dengtas mikroadatas. Baigiamasis magistro projektas / vadovas prof. dr. Vitalis Briedis; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

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

Reikšminiai žodžiai: lidokaino hidrochloridas, polimerinėmis plėvelėmis dengtos mikroadatos, polivinilo alkoholis, karboksimetilceliuliozės natrio druska, transderminis tiekimas.

Kaunas, 2022. 59 p.

Santrauka

Darbo tikslas: sumodeliuoti polimerinę plėvelę su lidokaino hidrochloridu dengimui ant mikroadatų, siekiant veiksmingos lidokaino hidrochlorido skvarbos į odą.

Darbo objektas: polimerinėmis plėvelėmis dengtos mikroadatos,

Darbo aktualumas: tradiciniai lidokaino hidrochlorido patekimo į organizmą injekcijomis būdai sukelia skausmą pacientams, mechaniškai pažeidžia audinius, atsiranda mikrobinės infekcijos rizika. Polimerinėmis plėvelėmis dengtų mikroadatų panaudojimas yra vertinamas, kaip racionali alternatyva injekcijoms bei priemonė pasiekti veiksmingą vaistinių medžiagų tiekimą į odą, todėl tokie tyrimai laikomi aktualiais.

Metodai: polimerinių plėvelių gamyba liejimo metodu; fizikinių – cheminių, mechaninių savybių įvertinimas (masės, storio, tirpumo, pH, likutinės drėgmės, lipnumo, plyšimo jėgos ir atstumo iki plyšimo); lidokaino hidrochlorido skvarbos nustatymas ultra efektyviosios skysčių chromatografijos metodu.

Darbo uždaviniai: suformuoti polimerinę plėvelę iš polivinilo alkoholio, karboksimetilceliuliozės natrio druskos ir plastifikatoriaus; ištirti polimerinių plėvelių fizikines – chemines ir mechanines savybes su lidokaino hidrochloridu ir atrinkti tinkamiausią mikroadatų padengimui; įvertinti skirtingų mikroadatų poveikį lidokaino hidrochlorido skvarbai į odą (*ex vivo*) iš polimerinių tirpalų; nustatyti lidokaino hidrochlorido skvarbą į odą (*ex vivo*) panaudojus polimerinėmis plėvelėmis dengtas mikroadatas.

Darbo rezultatai: suformuota polimerinė plėvelė iš polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos 1:3 santykiu, su propilenglikoliu 1:20 santykiu. Į pasirinktas polimerines plėveles buvo įterpta skirtingų koncentracijų 5 %, 7 %, 10 % lidokaino hidrochlorido ir ištirtos polimerinių plėvelių fizikinės – cheminės ir mechaninės savybės. Polimerinių plėvelių masė nuo 0,135–0,142 g, storis 154,200–161,800 μm, tirpumas 5,170–5,375 min, likutinė drėgmė 6,118–6,626 %, pH reikšmė 6,397 – 6,521, viršutinis lipnumas nuo 0,614–0,856 N, apatinis nuo 0,590–0,956 N, plyšimo jėga 7,259–8,105 N, atstumas iki plyšimo 7,922–8,317 mm. Po šių savybių ištyrimo pasirinkta polimerinė plėvelė su 10 % lidokaino hidrochloridu pagal didžiausią viršutinį (0,856 N) ir apatinį (0,956 N) lipnumą, likutinę drėgmę (6,626 %), plyšimo jėgą (8,105 N), atstumą iki plyšimo (8,317 mm). Didžiausia lidokaino hidrochlorido skvarba iš polimerinių tirpalų, panaudojus 800 μm ilgio ir 200 μm pločio ir 600 μm ilgio ir 200 μm pločio mikroadatas. Mažiausia lidokaino hidrochlorido skvarba panaudojus, 400 μm ilgio ir 200 μm pločio mikroadatas. Didžiausia lidokaino hidrochlorido skvarba į odą,

panaudojus polimerinėmis plėvelėmis dengtas 600 μm ilgio ir 200 μm pločio mikroadatas. Mažiausia lidokaino hidrochlorido skvarba į odą, panaudojus 800 μm ilgio ir 200 μm pločio polimerinėmis plėvelėmis dengtas mikroadatas.

Išvados: suformuota polimerinė plėvelė iš polivinilo alkoholio ir karbosimetilceliuliozės natrio druskos su propilenglikoliu pasižymėjo tinkamomis savybėmis, kad būtų galima įterpti modelinę vaistinę medžiagą – lidokaino hidrochloridą. Į polimerines plėveles įterpus skirtingus lidokaino hidrochlorido kiekius ir ištyrus fizikines – chemines savybes, polimerinių plėvelių savybės pasikeitė. Įvertinus lipnumą, drėgmę, plyšimo jėgą, atstumą iki plyšimo, pasirinkta polimerinė plėvelė su 10 % lidokaino hidrochloridu. Didžiausia lidokaino hidrochlorido skvarba į odą (*ex vivo*) iš polimerinių tirpalų panaudojus 800 μm ilgio ir 400 μm pločio bei 600 μm ilgio ir 200 μm pločio mikroadatas. Mažiausia lidokaino hidrochlorido skvarba iš pažeistos odos panaudojus 400 μm ilgio ir 200 μm pločio mikroadatas. Įvertinus lidokaino hidrochlorido rezultatus, dengti polimerinėmis plėvelėmis pasirinktos 800 ilgio ir 400 μm pločio bei 600 μm ilgio ir 200 μm pločio mikroadatos. Vaistinės medžiagos kiekis prasiskverbęs į dermą, po odos pažeidimo 600 μm ilgio ir 200 μm pločio mikroadatomis, statistiškai reikšmingai nesiskyrė, skvarbai įtakos neturėjo mikroadatų ilgis.

Daržinskaitė, Lina. Transdermal Delivery of Lidocaine Hydrochloride Using Polymer-Coated Microneedles. Master's Final Degree Project / prof. dr. Vitalis Briedis; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian Health Science University.

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

Keywords: lidocaine hydrochloride, polymer-coated microneedles, polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose sodium salt, transdermal delivery.

Kaunas, 2022. 59 pages.

Summary

The aim of the study: to model a polymer film with lidocaine hydrochloride for coating on microneedles to achieve effective penetration of the lidocaine hydrochloride into the skin.

Research object : polymer-coated microneedles.

Relevance: traditional methods of injecting lidocaine hydrochloride into the body cause pain to patients, mechanically damage to tissues and risk of microbial infection. To use of polymer-coated microneedles is considered a rational alternative to injections and means to achieve an effective delivery of drugs to the skin and such studies are considered relevant.

Methods: polymer films production by solvent casting method; evaluation of physical – chemical and mechanical properties (mass, thickness, time of dissolution, pH, humidity, stickiness, tensile force, distance to rupture point); determination penetration of the lidocaine hydrochloride into the skin by ultra high-performance liquid chromatography method.

Main tasks: to form a polymer film from polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose sodium salt and plasticizer; to study the physical – chemical and mechanical properties of polymer films with lidocaine hydrochloride and to select the most one suitable for coating on microneedle; to evaluate the effect of different microneedles on the dermal penetration (*ex vivo*) of lidocaine hydrochloride from polymer solutions; to determine the dermal penetration (*ex vivo*) of lidocaine hydrochloride using polymer-coated microneedles.

Results: formed a polymeric film from polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose sodium salt in a ratio 1:3 with propylene glycol in a ratio 1:20. Different concentrations of 5 %, 7 % and 10 % lidocaine hydrochloride were added to the selected polymer films and the physicochemical and mechanical properties of the polymer films were investigated. Weight of the polymer films from 0,135 to 0,142 g, thickness from 154,200 to 161,800 μm , time of dissolution from 5,170 to 5,375 min humidity from 6,118 to 6,626 %, pH value from 6,397 to 6,521, top stickiness from 0,614 to 0,856 N, bottom from 0,590 to 0,956 N, tensile force from 7,259 to 8,105 N, the distance to the rupture point from 7,992 to 8,317 mm. After testing these properties a polymer film with 10 % lidocaine hydrochloride was selected according to the highest top (0,856 N) and bottom (0,956 N) stickiness, humidity (6,626 %) and tensile force (8,105 N), the distance to the rupture point (8,317 mm). The highest penetration of lidocaine hydrochloride from polymer solutions into the skin was using 800 μm length and 400 μm width and 600 μm length and 600 μm length and 200 μm width microneedles. The minimum penetration of lidocaine hydrochloride was using 400 μm length and 200 μm width

microneedles. The highest dermal penetration of lidocaine hydrochloride was using 600 μm length and 200 μm width polymer-coated microneedles. The minimum dermal penetration of lidocaine hydrochloride was using 800 μm length and 400 μm width microneedles.

Conclusions: the polymer film formed from polyvinyl alcohol and carboxymethylcellulose sodium salt with propylene glycol was with suitable properties for the incorporation of the model drug– lidocaine hydrochloride. After incorporating different amounts of lidocaine hydrochloride into the polymer films and investigated their physicochemical and mechanical properties, properties of the polymer films have changed. A polymer film with 10 % lidocaine hydrochloride was selected after evaluation of stickiness, humidity, tensile force, the distance to the rupture point. The highest penetration of lidocaine hydrochloride into the skin (*ex vivo*) from polymer solutions was using 800 μm length and 400 μm width and 600 μm length and 200 μm width microneedles. Minimum penetration of lidocaine hydrochloride from the damaged skin was using 400 length and 200 μm width microneedles. After evaluating the results of lidocaine hydrochloride for film coating were selected 800 μm length and 400 μm width and 600 μm length and 200 μm width microneedles. The amount of drug penetrated into the dermis after skin damage with 600 μm length and 200 μm length microneedles did not differ statistically significantly, penetration was not affected by the length of the microneedles.

Turinys

Santrumpų sąrašas	10
Įvadas	11
1. Literatūros apžvalga	13
1.1. Odos anatomija	13
1.1.1. Vaistinių medžiagų skvarbos į odą keliai	14
1.1.2. Sąlygos, lemiančios veiksmingą vaistinių medžiagų skvarbą į odą	15
1.2. Mikrodatos	16
1.2.1. Mikrodatų mechaninės savybės	16
1.2.2. Mikrodatų klasifikacija	17
1.2.3. Medžiagos ir gamybos technologijos	18
1.2.4. Mikrodatų taikymo pranašumai	19
1.3. Polimerinių plėvelių modeliavimo medžiagos dengimui ant mikrodatų	19
1.3.1. Polimerai	19
1.3.2. Polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos cheminės savybės	20
1.3.3. Plastifikatoriai.....	21
1.3.4. Propilenglikolio ir polietilenglikolio cheminės savybės	22
1.3.5. Lidokaino hidrochloridas.....	23
1.4. Mikrodatų dengimas polimerine sudėtimi	24
1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas	25
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	26
2.1. Tyrimo objektas	26
2.2. Tyrimo medžiagos	26
2.3. Įranga ir priemonės	26
2.4. Tyrimų metodikos.....	27
2.4.1. Polimerinių plėvelių gamyba	27
2.4.2. Polimerinių plėvelių sudėčių modeliavimo ir plastifikatoriaus vertinimas	27
2.4.3. Polimerinių plėvelių džiūvimo nustatymas	27
2.4.4. Lidokaino hidrochlorido įterpimas į polimerinių plėvelių sudėtį.....	27
2.5. Polimerinių plėvelių fizikinių – cheminių ir mechaninių savybių nustatymas	28
2.5.1. Masės nustatymas	28
2.5.2. Storio nustatymas	28
2.5.3. Tirpumo nustatymas	28
2.5.4. pH reikšmės nustatymas	28
2.5.5. Plėvelių drėgmės nustatymas.....	28
2.5.6. Plėvelių plyšimo ir atstumo nustatymas	28
2.5.7. Plėvelių lipnumo nustatymas	29
2.6. Polimerinių plėvelių su vaistine medžiaga pasirinkimas dengimui ant mikrodatų.....	29
2.7. Lidokaino hidrochlorido skvarbos į odą (<i>ex vivo</i>) tyrimas iš polimerinio tirpalo	29
2.8. Skvarbos analizė ultra efektyviaja skysčių chromatografija	30
2.9. Mikrodatų dengimas polimeriniu tirpalu su lidokaino hidrochloridu.....	30
2.10. Statistinių duomenų analizė.....	31
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	32
3.1. Eksperimentinių polimerinių plėvelių sudėčių modeliavimo tyrimai	32
3.2. Plastifikatoriaus atrankos tyrimai	33
3.3. Polimerinių plėvelių džiūvimo trukmės tyrimas	34

3.4. Polimerinių plėvelių lipnumo tyrimai.....	35
3.5. Eksperimentinių polimerinių plėvelių ir plastifikatoriaus rezultatų apibendrinimas	37
4. Polimerinių plėvelių fizikinių – cheminių, mechaninių savybių tyrimai	37
4.1. Plėvelių su lidokaino hidrochloridu pasirinkimo apibendrinimas dengimui ant mikroadatų....	44
5. Lidokaino hidrochlorido skvarbos iš polimerinių tirpalų į odą (<i>ex vivo</i>) tyrimas	44
5.1. Lidokaino hidrochlorido skvarbos į odą (<i>ex vivo</i>) panaudojus dengtas mikroadatas tyrimas ...	45
6. Rezultatų aptarimas ir apibendrinimas	47
Rekomendacijos	48
Išvados	49
Literatūros sąrašas	50
Priedai	60
1 priedas. Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas	60

Santrumpų sąrašas

Da – daltonai;

(I) μm – (P) μm MA – ilgis ir plotis prie pagrindo mikroadatos;

KMC Na – karboksimetilceliuliozės natrio druska;

logP – n-oktanolio/vandens pasiskirstymo koeficientas;

LH – lidokaino hidrochloridas;

MA – mikroadata;

mN – miliniutonas;

PG – propilenglikolis;

P-PEG – polimerinių plėvelių polimerų ir polietilenglikolio kiekis;

P-PG su LH % – polimerinių plėvelių polimerų ir propilenglikolio kiekis su lidokaino hidrochlorido koncentracija;

PVA – polivinilo alkoholis;

SN – standartinis nuokrypis;

SPSS – statistinių duomenų analizės kompiuterinė programa.

Įvadas

Transderminis vaistinių medžiagų tiekimas į odą yra alternatyva tradiciniui enteriniui vaistų tiekimo būdui. Transderminis tiekimas apsaugo vaistines medžiagas nuo fermentinio ir cheminio skilimo, virškinamojo trakto pH terpės, vaistų sąveikos su kitais per burną vartojamais vaistais, metabolizmo kepenyse [8,128]. Sudėtinga odos anatinė struktūra, ne visoms vaistinėms medžiagoms leidžia veiksmingai skverbtis per lipidinę odos membraną [91]. Viršutinis raginis epidermio sluoksnis padengtas iš negyvų odos ląstelių, kurios susijungusios su odos lipidais sudaro fizinį ir cheminį barjerą, apsaugant odą nuo transepiderminio vandens netekimo ir endogeninių medžiagų patekimo į organizmo vidų. Odos barjerinio sluoksnio pralaidumas priklauso ir nuo vaistinės medžiagos fizikinių – cheminių savybių. Dauguma vaistų yra didelės molekulinės masės bei lipofilinės sudėties, dėl ko skvarba iki dermos sluoksnio tampa sudėtinga [28,115,106]. Tokių junginių skvarba gerinama, veikiant odos vientisumą aktyviomis fizinėmis skvarbos gerinimo priemonėmis arba tiekiami hipoderminėmis adatomis. Šios priemonės ne visuomet priimtinos pacientui [135]. Mikroadatos, skirtingai nei kitos priemonės, minimaliai invazinė priemonė, leidžianti neskausmingai pažeisti odos viršutinį raginį sluoksnį. Pažeidus odą padidinamas odos pralaidumas, dėl to padidėja vaistinių medžiagų skvarba į gilesnius odos sluoksnius [55]. Mikroadatos, dėl sumodeliuoto optimalaus ilgio veiksmingai praduria raginį sluoksnį, o pasiekusios dermos sluoksnį, neliečia dermoje nervinių ląstelių galūnėlių, skirtingai nei, tiekiant vaistus ilgomis hipoderminėmis adatomis. Liečiant dermoje nervinių ląstelių galūnėles, pacientas jaučia stiprų skausmą, diskomfortą jausmą dūrio vietoje [69,88,116].

Mikroadatos plačiai tiriamos ne tik kaip priemonės skvarbai pagerinti, tačiau ir kaip vaistinių medžiagų sistema ant kurios gali būti dengiami įvairūs vaistinių medžiagų nešikliai [77]. Plačiausiai dengiami nešikliai yra polimerinės plėvelės. Mikroadatų paviršius padengiamas polimerinės plėvelėmis į šių sudėčių įterpus ištirpintas vaistines medžiagas. Tokia transderminė vaistinių medžiagų sistema leidžia ne tik mikroadatomis padidinti odos pralaidumą, gerinat vaistinių medžiagų skvarbą, tačiau ir po sąlyčio su oda iš polimerinių plėvelių atpalaiduoti lengvai kontroliuojamą vaistinės medžiagos dozę, užtikrinti lengvą mikroadatos pašalinimą nuo odos paviršiaus, pasireiškus nepageidaujamai reakcijai: bėrimams ar alergijoms [31,54,145,138]. Mokslinėje literatūroje į polimerines plėveles įterpiamas odontologinėse arba dermatologinėse procedūrose naudojami vietiniai anestetikai, sukeltys nejautrą tam tikrame odos plote. Šios vaistinės medžiagos medicinoje tiekiamos injekcijomis į audinius. Tačiau hipoderminių adatų dūris, nesukeliant pacientui skausmo yra neįmanomas, dėl pernelyg didelio adatos ilgio [90]. Be to vaistinių medžiagų tiekimas į odą injekcijomis padidina mikrobinės infekcijos riziką. Šios priežastys skatina ieškoti saugesnių būdų, didinant mažą vaistinių medžiagų skvarbą į odą [135].

Projektinio darbo tikslas: sumodeliuoti polimerinę plėvelę su lidokaino hidrochloridu dengimui ant mikroadatų, siekiant veiksmingos lidokaino hidrochlorido skvarbos į odą.

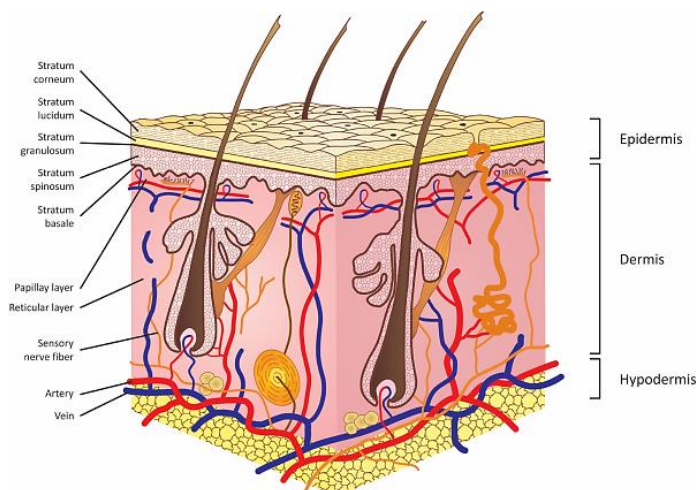
Darbo uždaviniai:

1. suformuoti polimerinę plėvelę iš polivinilo alkoholio, karboksimetilceliuliozės natrio druskos ir plastifikatoriaus;
2. ištirti polimerinių plėvelių fizikines – chemines ir mechanines savybes su lidokaino hidrochloridu ir atrinkti tinkamiausią mikroadatų padengimui;
3. įvertinti skirtingų mikroadatų poveikį lidokaino hidrochlorido skvarbai į odą (*ex vivo*) iš polimerinių tirpalų;
4. nustatyti lidokaino hidrochlorido skvarbą į odą (*ex vivo*) panaudojus polimerinėmis plėvelėmis dengtas mikroadatas.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Odos anatomija

Oda yra didžiausias žmogaus kūno paviršių dengiantis organas. Ji atlieka daug svarbių užduočių: formuoja veiksmingą fizinį ir cheminį barjerą. Fiziniu barjeru apsaugo žmogaus kūno vidų nuo išorinės aplinkos, atlieka gynybinę apsaugą, apsaugant nuo išorinių, fizikinių – cheminių veiksnių. Be odos fizinio barjero, oda sudaro ir cheminį barjerą palaikydama rūgščių odos pH reikšmę, stabdant patogenų augimą bei patekimą į organizmo vidų. Taip pat reguliuoja sekrecinių liaukų veiklą, dalyvauja termoreguliacijoje: vėsina odą, atiduodama šilumą per prakaito liaukas [141]. Odoje esančios riebalinės liaukos ant odos formuoja riebalinę plėvelę, kuri neleidžia iš odos išgaruoti drėgmei. Oda dėl didelio paviršiaus ploto yra puiki vieta vaistinių medžiagų tiekimui, tačiau dėl epidermio raginio sluoksnio fizinio barjero, santykinio odos pralaidumo, vaistinių medžiagų skvarba į odą yra lėta arba dėl vaistinių medžiagų netinkamų fizikinių – cheminių savybių yra netinkamos tiekti į odą [78]. Siekiant suprasti, kas riboja vaistinių medžiagų skvarbą, svarbu išsiaiškinti ir odos sluoksnių anatomiją. Žmogaus oda sudaryta iš trijų pagrindinių sluoksnių: epidermio, dermos ir hipodermio. Odos sluoksnių sandara pateikiama (1 pav.) [38,141].



1 pav. Odos sandara (Adaptuota pagal [141] šaltinį)

Epidermis dalijamas į dvi dalis: į raginį hidrofobinį bei gyvybingą hidrofilinį sluoksnį. Raginis sluoksnis apibūdinamas hidrofobiniu, dėl mažo drėgmės kiekio odos paviršiuje. Hidrofiliniame sluoksnyje esančios ląstelės skirtingai nei, hidrofobiniame sluoksnyje, yra apsuptos vandinės aplinkos [22]. Epidermio storis yra nuo 50–100 μm . Storis kinta nuo žmogaus odos anatomicinės vietos. Storesnė oda yra delnuose ir paduose [117]. Epidermį daugiausia sudaro 95 % keratinocitai, kurie ne tik dengia viršutinį raginį sluoksnį sudarant fizinį barjerą, tačiau ir gilesnius odos sluoksnius saugo nuo drėgmės netekimo [38]. Be keratinocitų epidermyje randama ir kitų ląstelių: melanocitų, Langerhanso ir Merkel ląstelių, plaukų folikulų, prakaito ir riebalų liaukų [75,38]. Epidermio sluoksnis pagal keratinocitų brandimo ir diferenciacijos ciklus skirstomas į penkis skirtingus sluoksnius: viršutinį raginį (*lot. stratum corneum*), skaidrųjį (*lot. stratum lucidum*), grūdėtąjį (*lot. stratum granulosum*), dygliuotąjį (*lot. stratum spinosum*), pamatinį (*lot. stratum bazale*) [141].

Viršutinis raginis sluoksnis (*lot. stratum corneum*) padengtas negyvojomis odos ląstelėmis – korneocitais, kurie sudaro 15–20 sluoksnių iki epidermio sluoksnio. Korneocitai ir korneodesmosomos suformuoja tvirtą išorinį sluoksnį, palaikant visą odos struktūrą [117]. Šis fizinis barjeras, santykinai pralaidus daugumai vaistinių medžiagų [128]. Korneocitai su lipidais, kurie apsupti ekstraląstelinės matricos sukuria fizinį barjerą, apsaugant apatinį epidermį nuo vandens netekimo ir mikroorganizmų patekimo į gilesnius odos sluoksnius [99,38]. Tačiau dėl nedidelio raginio sluoksnio storio (10 – 20 μm), nesunkiai didinamas šio sluoksnio pralaidumas įvairiomis fizinėmis skvarbą aktyvinančiomis priemonėmis. Pažeistas raginis sluoksnis ir lipidų struktūra, leidžia pagerinti vaistinių medžiagų skvarbą į odą [38]. Skaidrusis sluoksnis (*lot. stratum lucidum*) yra ploniausias odos sluoksnis, kuriame kaupiasi gyvos ir negyvos ląstelės [152]. Grūdėtame sluoksnyje (*lot. stratum granulosum*) keratinocitai prisipildo keratinu, suplokštėja, išsiskiria lipidai, kurie padengia riebaliniu sluoksniu ląsteles, suteikiant odai hidrofobinį barjerą [5]. Dygliuotame sluoksnyje (*lot. stratum spinosum*) randama įvairiausių ląstelių, kurios tarpusavyje skiriasi ne tik savo forma, struktūra, bet ir tarpląstelinėmis savybėmis [19]. Pamatiniame sluoksnyje (*lot. stratum bazale*) keratinocitai bręsta ir diferencijuojasi [5]. Keratinocitų diferenciacijai būdinga didėjanti keratinizacija – keratino skaidulų formavimasis, lipidus išskiriančių lamelių bei ląstelių branduolių praradimas. Diferenciacijos procese keratinocitai virsta korneocitais, kurie iš pamatinio sluoksnio migruoja į epidermio raginį sluoksnį. Keratinocitų diferenciacija padeda palaikyti epidermio raginio sluoksnio vientisumą, papildant šį naujais korneocitais, kurie laikui bėgant, dėl odos gebėjimo atsinaujinti nuo odos paviršiaus atsisluoksniuoja [38].

Derma sudaro didžiąją dalį odos [34]. Mokslinėje literatūroje nustatyta, kad derma yra nuo 5–20 kartų storesnė už epidermį. Priklausomai nuo kūno vietos yra nuo 500–2000 μm storio. Šiame sluoksnyje yra kraujo kapiliarų, limfagyslių, nervinių ląstelių, fibroblastų, imuninės sistemos ląstelių: makrofagų, putliųjų ląstelių [141, 128]. Dermos sluoksnis – hidrofilinis, jis aprūpina odą pakankamu drėgmės kiekiu. Į šį sluoksnį patekusi, vaistinė medžiaga lengvai pasiekia sisteminę kraujotaką. Vaistinei medžiagai pasiekus sisteminę kraujotaką sukliamas greitas terapinis poveikis [22]. Derma palaiko ir odos elastingumą, yra atspari tempimui. Apsaugo organizmą nuo mechaninių pažeidimų, reaguojant į įvairius išorės dirgiklius, dėl šiame sluoksnyje esančių nervinių ląstelių galūnelių. Derma ir epidermis išlaikant šių abiejų sluoksnių individualias savybes padeda odai atsinaujinti po įvairių mechaninių pažeidimų odos paviršiuje [34].

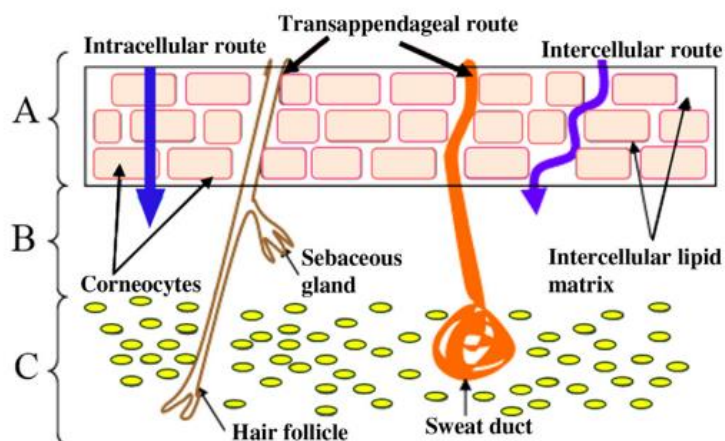
Hipodermis – tolimiausias odos sluoksnis, pagrindas palaikantis dermą ir epidermį [128]. Hipodermį daugiausia sudaro sukaupti poodiniai riebalai [38]. Tačiau šiame sluoksnyje randami ir proteoglikanai, glikozaminoglikanai. Šiame sluoksnyje kaupiamos rezervinės maisto medžiagų atsargos [146].

Transderminiame vaistų tiekime svarbu sumažinti epidermio raginio sluoksnio barjerines savybes, geresnei vaistinių medžiagų skvarbai į odą iki dermos sluoksnio [128].

1.1.1. Vaistinių medžiagų skvarbos į odą keliai

Transderminiu būdu tiekiamos vaistinės medžiagos, prasiskverbti į odą gali trimis skirtingais keliais priklausomai nuo veikliųjų medžiagų fizikinių – cheminių savybių. Pagrindiniai vaisto skvarbos į odą keliai pateikiami (2 pav.) [95]. Transfolikulinis kelias mokslinėje literatūroje apibūdinamas trumpiausiu vaisto keliu, patenkant vaistinei medžiagai į sisteminę kraujotaką per prakaito arba plaukų folikulų liaukas. Šiuo keliu prasiskverbia tik nedidelė dalis vaistinių medžiagų. Ant odos

paviršiaus užteptos arba užklijuotos transderminės sistemos su vaistine medžiaga, po sąlyčio su oda per epidermio raginio sluoksnio riebalų liaukas ar plaukų folikulus migruoja į gilesnius odos sluoksnius [134]. Intraląsteliniam kelyje vaistinės medžiagos skverbiasi per epidermio raginio sluoksnio padengto korneocitais lipidinę membraną. Šiuo keliu daugiausia migruoja vidutinio lipofiliškumo vaistinės medžiagos [95]. Tarpląstelinio keliu vaistinė medžiaga migruoja per lipidinę odos membraną. Šiame kelyje, dėl korneocitų tankios struktūros ji migruoja vingiuotu keliu pasklisdama tarp ląstelių [134]. Vaistinė medžiaga persiskirsto per lipidinę ir vandeningą aplinką. Šiuo keliu į odą skverbiasi daugiausia mažos molekulinės masės vaistinės medžiagos [120].



2 pav. Vaistinių medžiagų skvarbos keliai – intraląstelinis, transfolikulinis ir tarpląstelinis. **A** – žymimas epidermis, **B** – derma, **C** – hipodermis (Adaptuota pagal [95] šaltinį)

1.1.2. Sąlygos, lemiančios veiksmingą vaistinių medžiagų skvarbą į odą

Vaistinės medžiagos skvarba į odą priklauso nuo vaistinių medžiagų fizikinių – cheminių savybių, molekulių dydžio, odos fiziologinių ir pataloginių savybių [40,128]. Tam, kad vaistinių medžiagų fizikinės – cheminės savybės neapribotų skvarbos į odą, šios turi atitikti šias sąlygas: būti mažos molekulinės masės (<500 Da), žemos lydymosi temperatūros (<150 °C), vidutinio lipofiliškumo, (logP 1–4) [78,87,94]. Vidutinio lipofiliškumo vaistinės medžiagos, kurių (logP 1–4) ribotai tirpsta lipiduose ir vandenyje, todėl gali lengviau prasiskverbti pro epidermio raginį sluoksnį į dermą [24]. Hidrofiliniai vaistai, skirtingai nei, vidutinio lipofiliškumo vaistinės medžiagos, sunkiai skverbiasi per epidermio raginį sluoksnį, o labai lipofiliniai linkę kauptis epidermio raginiame sluoksnyje. Mokslinėje literatūroje nustatyta, jei vaistinės medžiagos molekulės yra mažos, šios geriau sąveikauja su epidermio raginiu sluoksniu (*lot. stratum corneum*). Mažas molekulių dydis palengvina molekulių prasiskverbimą per odą. Todėl apibendrinant galima sakyti, tam, kad vaistinė medžiaga veiksmingai skverbiasi pro epidermį į dermą, savo struktūroje turi turėti pakankamai lipofilinių ir hidrofilinių grupių, užtikrinančių veiksmingą skvarbą per odos sluoksnius [78].

Be vaistinių medžiagų fizikinių – cheminių savybių, galinčių riboti vaistinių medžiagų skvarbą į odą, fiziologiniai ir pataloginiai odos pokyčiai taip pat svarbūs, nes gali paskatinti arba sulėtinti vaistinių medžiagų skvarbą į odą [94]. Vaistinių medžiagų skvarbos greitis pro epidermio raginį sluoksnį iki dermos sluoksnio priklauso nuo odos drėgmės lygio. Pakankamas drėgmės kiekis odoje, leidžia vaistinėms medžiagoms geriau įsigerti į odą. Taip pat įvairios odos traumos ar pažeidimai, pažeidžiantys raginio sluoksnio vientisumą gali paskatinti vaistinių medžiagų skvarbą į odą [128].

1.2. Mikrodatos

Raginio sluoksnio fizinis barjeras mokslinėje literatūroje mažintas aktyviomis skvarbą skatinančiomis fizinėmis priemonėmis jonoforeze, elektroporacija, sonoforeze. Visi šie metodai pažeidžia epidermio membraną ir atveria odoje poras, per kurias vyksta intensyvesnė vaistinių medžiagų skvarba į gilesnius odos sluoksnius. Tačiau vienos ar kitos transderminio vaistų tiekimo sistemos turi savo trūkumų: nepriimtina skausmą, odos dirginimą, kraujavimą, sunkius pažeidimus. O, kai kurios fizinės aktyvinimo priemonės ne visada veiksmingos pacientui. Dėl šių priežasčių, imta ieškoti alternatyvesnių vaistinių medžiagų skvarbos gerinimo priemonių. Tobulėjant medicininių prietaisų gamybos technologijoms, sukurtos naujos alternatyvios skvarbos skatino priemonės [135, 119].

Mikrodatos – mokslinėje literatūroje apibūdinamos, kaip minimaliai invazinės priemonės, lengvinančios junginių skvarbą į odą. MA ant odos sukuria mikro-dydžio pažaidos, dėl šios pažaidos padidinamas epidermio raginio sluoksnio pralaidumas. Sumažėjus fizinio barjero funkcijai palengvėja ir vaistinių molekulių skvarbą iki gilesnių odos sluoksnių [85]. MA labai skiriasi nuo hipoderminių adatų savo ilgiu [55]. Gaminamų MA ilgiai yra nuo 150–1500 μm , o skersmuo siekia nuo 1–25 μm [96]. Toks mažas ilgis ir skersmuo užtikrina, jog MA neskausmingai pažeidžia epidermio raginį sluoksnį, bet ir yra pakankamo ilgio, kad pasiektų gilesnius odos sluoksnius. MA, skirtingai nei, hipoderminės adatos, nekliudo nervinių ląstelių galūnelių ar kraujagyslių [80]. Todėl po MA pažaidos nesukeliamas kraujavimas, dūrio vietoje neatsiranda mėlynių [61]. MA teikiami privalumai teigiamai vertinami pacientų, ypač turinčių adatų fobiją, nes nesukelia nerimo jausmo prieš procedūras. MA mokslinėje literatūroje naudojama ne tik odos pralaidumui padidinti, tačiau veiksmingai pritaikoma, kaip transderminė vaistų tiekimo sistema, ant kurios dengiami vaistinės medžiagos nešikliai. Ant odos audinio įsmeigtos MA su padengtu vaistinės medžiagos nešikliu greitai atpalaiduoja kontroliuojamą vaistinės medžiagos dozę, tačiau didžiausias vaistinės medžiagos kiekis, kuris gali būti padengtas ant MA yra iki 1 mg [69]. MA naudojamas nereikalauja apmokyto medicininio personalo, pacientas vartojamus vaistus teikia MA į odą savarankiškai, o po panaudojimo pacientas imasi įprastinės veiklos be diskomforto jausmo dūrio vietoje. Pažaidos odoje užgyja po 3–40 valandų [69,119].

1.2.1. Mikrodatų mechaninės savybės

MA mechanines savybes nusakantys parametrai, turi įtakos vaistinės medžiagos tiekimo veiksmingumui ir įterpimui į odą. Vaistinės medžiagos skvarbą lemia MA ilgis, galiuko spindulys, pagrindo plotas, MA skaičius, geometrija, įterpimo į odą jėga [12]. Mokslinėje literatūroje gaminamos MA yra 150–1500 μm ilgio, 50–250 μm pločio, 1–25 μm skersmens [96]. Nuo MA ilgio ir pagrindo ploto priklauso MA pasiekiamas odos sluoksnio gylis bei prasiskverbęs į dermos sluoksnį vaistinės medžiagos kiekis [85]. Al-Qallafas ir kiti kolegos, ištyrė, jog vaistinės medžiagos koncentracija žmogaus sisteminėje kraujotakoje didėja, didėjant MA ilgiui. Pailgėjus MA ilgiui, dermoje suaktyvinamas didesnis kiekis ląstelių, dėl to pagreitėja vaistinės medžiagos adsorbcijos greitis [96,2]. Kitų tyrėjų duomenimis nustatyta, kad ilgesnės nei (>1000 μm) MA, turi įtakos patiriamam skausmui, nes pasiekia didesnę nervinių ląstelių galūnelių kiekį. Šią išvadą patvirtina, atliktas tyrimas su sveikais savanoriais ant kurių odos išbandyti skirtingi MA ilgiai. Nustatyta, jog vidutinį skausmą pacientai patiria po MA pažaidos, kurių ilgis yra nuo 960–1450 μm , o visiškai neskausmingomis laikomos 480–700 μm ilgio. Tolimesniuose tyrimuose nustatyta, jog 480 μm ilgio MA pažaida odoje, lyginant su poodinės adatos suskeliamu skausmu sukelia mažą 5 % skausmą.

Padidėjus MA ilgiui iki 1450 μm skausmo lygis padidėja iki 37 % [48]. Remiantis vaistinės medžiagos skvarbos į odą tyrimais nustatyta, jog panaudojus 500 μm ilgio MA, yra veiksmingiau pagerinama vaistinės medžiagos skvarba iki dermos sluoksnio, nes MA pasiekia gilesnį dermos sluoksnį, nei naudojant 200 μm MA [102]. Kito tyrimo duomenimis nustatyta, kad vaistinės medžiagos prasiskverbęs kiekis didėja padidėjus MA skaičiui ant pagrindo. Didesnis MA skaičius padidina ir bendrą MA pagrindo plotą, dėl ko padidėja ir dengiamas vaistinės medžiagos kiekis. Didesnis MA skaičius po MA pažaidos sukuria odoje ir didesnį kiekį porų, tokiu būdu veiksmingiau padidinamas epidermio raginio sluoksnio pralaidumas, tačiau ir didesnis porų kiekis leidžia prasiskverbti gerokai didesniai vaistinės medžiagos kiekiui iki dermos sluoksnio. Mokslinėje literatūroje nustatyta, kad padidėjus MA skaičiui nuo 45–154 cm^2 ir MA plotui padidėjo ir prasiskverbęs vaistinės medžiagos kiekis odos sluoksnuose [102]. Teo ir kitų mokslininkų tyrimais nustatyta, jog pasikeitus MA galiukų spindulio matmenims padidinamas odos pralaidumas. MA spindulį padidinus nuo 0,005–0,015 cm, prasiskverbimo ir vaistinių medžiagų tiekimo poveikis padidėja 10 kartų. Taigi, sumodeliuotas MA galiukų spindulys veikia odos pralaidumą: padidina arba sumažina vaistinių medžiagų tiekimą į odą. Viskas priklauso nuo suprojektuojamo MA spindulio [2].

Vaistinės medžiagos skvarba iki dermos sluoksnio priklauso ir nuo MA įterpimo jėgos. Mokslininkų publikuotame straipsnyje nustatyta, jog vienai MA iš visų esančių ant MA pagrindo įterpti reikia nuo 15–30 mN jėgos. Taigi, jei ant pagrindo yra nuo 10–100 MA reikalinga jėga yra 0,1–3 N. Tokia naudojama jėga, užtikrina kiekvienos MA vienodą įterpimo į odą jėgą ir kontroliuojamą vaistinių medžiagų tiekimą iki dermos [12].

MA geometrija, taip pat turi įtakos vaistinių medžiagų tiekimo veiksmingumui. Mokslinėje literatūroje nustatyta, kad kvadratinės piramidės formos MA veiksmingiau įterpiamos į odos sluoksnius, nes yra mechaniškai tvirtesnės, nei šešiakampės piramidės formos MA. Taip pat platesnė MA geometrija ir atstumai tarp MA padidina dengiamą vaistinės medžiagos kiekį [64,12].

1.2.2. Mikroadatų klasifikacija

MA klasifikuojamos pagal struktūrą: lygiagrečios, išsidėstytos ant MA pagrindo lygiagrečiai ir plokštuminės, išsidėstytos statmenai plokštumoje. Naudojant lygiagrečias MA tam, kad padidėtų vaistinių medžiagų tiekimo veiksmingumas gali būti nesunkiai padidinamas jų pagrindas ir skaičius. Tačiau lygiagrečiai išsidėstytų MA ilgį yra sunku optimizuoti, kad šios po sukeltos pažaidos odoje, mechaniškai išliktų tvirtos. Lygiagrečios struktūros gaminamos tuščiavidurės arba kietos MA. Plokštuminių MA skirtingai nei, lygiagrečių, pagrindo plotis didelis ir mechaniškai tvirtos įterpiant į odą. Dėl šių priežasčių naudojamos vaistinių medžiagų transderminiui tiekimui [58].

MA pagal tipą išskirstomos į keturias tipus: kietos polimerinės arba metalinės, dengtos polimerine sudėtimi su ištirpusia savo sudėtyje vaistine medžiaga, tuščiavidurės, ištirpstančias po sąlyčio su oda [97]. Kietos polimerinės arba metalinės MA praduria epidermio raginį sluoksnį, po pažaidos priklausomai nuo farmacinės formos vaistinė medžiaga ant porų užtepama arba užliejama. Padidinus odos pralaidumą, vaistinė medžiaga migruoja per poras į apatinius odos sluoksnius. Kietos MA mechaniškai tvirtos, atsparios lūžiams po įterpimo į odą. Aštresni MA galiukai užtikrina veiksmingą pažaidą su didesniu matomų porų kiekiu ant odos [103]. Po MA pažaidos, poros išnyksta po 3–40 valandų [69].

Dengtų MA kietas pagrindas dengiamas polimeriniu tirpalu, kurioje yra ištirpusi vaistinė medžiaga [61]. Po polimerinio tirpalo išdžiūvimo ant MA suformuoja polimerinę plėvelę, kuri gaminama iš sintetinių arba natūralių medžiagų [29]. Polimerinė plėvelė yra vaistinės medžiagos nešiklis, iš kurio atpalaiduojama vaistinė medžiaga, o tiekiant vaistus MA padidinamas odos pralaidumas, vaistinė medžiaga greičiau sklinda į gilesnius odos sluoksnius. Siekiant atpalaiduoti iš polimerinių plėvelių, kuo didesnę vaistinės medžiagos kiekį, svarbu užtikrinti optimizuotą dengimo procesą ir maišomų polimerų sudėtį [149]. Mokslinės literatūros duomenimis, vaistinės medžiagos dengimas ant kietų MA gali pagerinti vaistinių medžiagų stabilumą. Mokslinėje literatūroje nustatyta, kad desmopresinas padengtas ant dengtų MA, po šešių mėnesių trukusių stabilumo tyrimų, kambario temperatūros sąlygomis, išliko nepakitęs. Svarbu paminėti tai, jog nemaža dalis tyrimų atliekama su dengtomis MA, tikintis, jog šias pacientai ateityje galės naudoti savarankiškai be medicininio personalo pagalbos, įterpiančią polimerinių plėvelių sudėtį, terapinę vaistinės medžiagos dozę [49].

Tuščiavidurės MA kaip ir kitos, visų pirma, sukuria pažaidas epidermyje, didinat šio sluoksnio pralaidumą, tačiau skirtingai nei, kitose, šiose MA yra sumodeliuotos angos, per kurias teka iš prijungtos prie MA rezervinės talpyklos tirpalas su vaistine medžiaga. Šio tipo MA tiriamos dėl galimybės pritaikyti diagnostinių priemonių kūrime, diagnozuojant cukriniu diabetu sergančių pacientų gliukozės kiekį kraujyje [100]. Tačiau šioms MA vis dar reikalinga optimizuoti dizainą, dėl MA mechaninio trapumo, sudėtingos gamybos, kurioje reikalingi papildomi priedai laikant tirpalą su vaistine medžiaga.

Ištirpstančios polimerinės MA po sąlyčio su oda ant odos ištirpsta ir atpalaiduoja vaistinę medžiagą. MA gaminamos iš sintetinių arba natūralių polimerų, kurie turi būti suderinami su žmogaus oda [119].

1.2.3. Medžiagos ir gamybos technologijos

MA gamyba turi atitikti šiuos pagrindinius reikalavimus: naudojamos medžiagos nepažeidžia ant pagrindo dengiamų nestabilių molekulių, užtikrina mechaninį tvirtumą įterpimo metu ir po sukeltos pažaidos odoje. Mechaninis tvirtumas užtikrinamas pasirenkant tinkamas medžiagas. Medžiagas, kurios naudojamos MA gamyboje galima suskirstyti į tris tipus: silikonus, metalus, polimerus [148]. Metalai arba silikonai naudojami kietųjų MA gamyboje. Pirmosios silikoninės MA buvo gamintos iš silicio, dėl šio metalo lanksčių savybių, tačiau pastebėjus šios medžiagos trūkumas: mechaninį trapumą, dėl kurio MA po įterpimo greitai lūždavo, kietų MA gamyboje silicį pakeitė kiti metalai: nerūdijantis plienas arba titanas. Iš šių metalų gaminamos kietos arba tuščiavidurės MA [96] [140]. Kita svarbi medžiaga naudojama MA dengimui polimerinėmis plėvelėmis arba MA formavimui yra polimerai. Dažniausiai naudojami polimerai – polivinilpirolidonas, polivinilo alkoholis, karboksimetilceliuliozė ir metilceliuliozė. Iš polimerų formuojamoms MA arba polimerinėms plėvelėms, svarbus polimerų pasirinkimas, pasirinkus netinkamų savybių polimerus formuojamos MA gali būti mechaniškai netvirtos, arba naudojant nesuderinamų polimerų mišinius nesuformuoti polimerinių plėvelių [148].

MA gamyboje ne tik naudojamos medžiagos, bet ir metodai privalo būti griežtai kontroliuojami, užtikrinant gamybos kontrolę ir gamybos atkartojamumą. MA kūrime naudojami skirtingi metodai: litografija, pjaustymas infraraudonųjų spindulių lazeriu, 3D spausdinimas, mikroliejimas. Gamybos metodas pasirenkamas pagal gaminamos MA tipą [37]. Kietų (metalinų) MA gamyboje naudojamas metodas formuojant MA – pjovimas infraraudonųjų spindulių lazeriu. Pagamintos MA iš metalinių lakštų supjaustomi į mikro-dydžio MA. Metalinės MA geometrija sukuriama panaudojus programinę

įrangą, kurioje nustatomi pagrindiniai MA parametrai. Lazerio spindulys plokštumoje išbrėžia programinės įrangos sumodeliuotą MA geometrinę formą. Pagamintos MA sulenkiamos 90 ° laipsnių kampų, o MA galiukai elektropoliruojami [96,37].

Ištirpstančių MA gamyboje naudojamas mikroliejimo metodas. Šiame metode naudojama tam tikra forma, pagal kurią gaminamos MA kopijos. Į formos ertmės išliejamas polimerinis tirpalas su vaistine medžiaga. Iš polimerinio tirpalo besiformuojanti MA forma paliekama džiūti, po išdžiūvimo susiformavusios MA pašalinamos iš formavimo ertmių. Tačiau šiame metode labai sunku kontroliuoti suformuojamų MA ilgį, bei vienodą vaistinės medžiagos kiekį [3].

Atkreipiant dėmesį į MA kūrime naudojamų metodų trūkumus gamyboje ieškota paprastesnių, mažiau laiko gamybai reikalaujančių metodų. Vienas iš tokių sprendimų buvo 3D spausdinimas. Šiame metode pirmasis technologinis žingsnis prasideda nuo 3D dizaino sukūrimo kompiuterinėmis projektavimo programomis. MA formavime naudojamos medžiagos (metakrilinti oligomerai arba monomerai). Naudojamos medžiagos sulydomos ir iš sulydytos masės suformuojama MA geometrija. Šis pažangus metodas turi daug pranašumų prieš tradicinius gamybos metodus, nes sumažinamas gamybos ir pasiruošimo laikas, sukuriama galimybė, bet kokiam gamybos etape pakeisti pradinį kuriamą MA dizainą, didinti pagrindo plotą, skaičių ant pagrindo, išsidėstymą, atstumus tarp MA. Ši savybė tampa svarbi, siekiant padengti ant MA pagrindo didesnę vaistinės medžiagos kiekį [140].

1.2.4. Mikroadatų taikymo pranašumai

MA taikymo pranašumai, gerinat vaistinių medžiagų skvarbą į odą aprašomi ir mokslininkų publikacijose. MA panaudotos gerinat oligonukleotidų, baltymų, insulino, vakcinų skvarbą į odą [119]. Ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų metu nustatyta, jog vakcinų nuo gripo tiekimas į odą ant MA pagrindo gali veiksmingai sumažinti tiekiamos vakcinos kiekį, pagerinti vakcinų farmakokinetiką [74]. Antibiotikų įterpimas į polimerines plėveles ir dengimas ant MA, leidžia taip pat gerokai sumažinti vaistinės medžiagos kiekį bei vartojimo dažnumą. Vartojant vaistines medžiagas rečiau išvengiama organizmo atsparumo antibiotikams. O po MA pažaidos, terapinis poveikis pasiekiamas vos per 15 min [53]. Kitame Mokslininkų straipsnyje, nustatyta, kad į polimerinės plėvelės sudėtį įterpus lidokaino hidrochloridą ir padengus ant MA pagrindo, po MA pažaidos gerokai padidėjo lidokaino hidrochlorido skvarba iki dermos, o patekęs į sisteminę kraujotaką terapinį poveikį sukėlė per 10 min. Palyginus lidokaino hidrochlorido skvarbą į odą po MA pažaidos ir be MA pažaidos iš tepalo, skvarba nustatyta gerokai mažesnė, o terapinis poveikis pasireiškė pacientui tik po vienos valandos [151].

1.3. Polimerinių plėvelių modeliavimo medžiagos dengimui ant mikroadatų

1.3.1. Polimerai

Polimerai – medžiagos, sudarytos iš pasikartojančių struktūrinių vienetų – monomerų, kurie sujungti kovalentiniais ryšiais. Polimerai gali būti skirstomi pagal tirpumo savybės (vandenyje tirpūs, netirpūs), išgavimo šaltinį (augalai, gyvūnai), cheminę sudėtį (natūralūs, sintetiniai), sudaromą cheminį ryšį (kovalentinis, vandenilinis) [4] [118]. Iš augalinių šaltinių išskiriamos šios medžiagos: krakmolai, celiuliozė, pektinas, iš gyvūnų: želatina, chitinas [114, 72]. Natūralūs arba sintetiniai polimerai turi būti netoksiški, suderinami su žmogaus oda. Mokslinėje literatūroje iš augalinio šaltinio išskirti polimerai, polimerinėms plėvelėms nesuteikia mechaninio tvirtumo. Mechanškai tvirtas polimerinės plėvelės formuoja sintetiniai polimerai. Šie polimerai pasižymi šiluminiu stabilumu

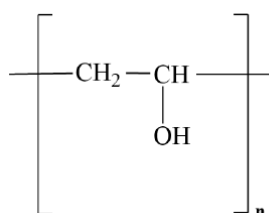
todėl, skirtingai nei, natūralios kilmės polimerai, gali būti ruošiami aukštoje temperatūroje [131]. Dėl šių priežasčių dažniau polimerinių sudėčių gamyboje naudojami sintetiniai polimerai, tačiau gal būti maišomi su natūraliais polimerais, kurie taip pat kaip ir dauguma sintetinių polimerų yra suderinami su žmogaus oda.

Dviejų ar daugiau polimerų maišymas gaminamai plėvelei gali suteikti norimas savybės: lankstumą, mechaninį tvirtumą. Šioms savybėms suformuoti svarbus polimerų pasirinkimas, koncentracija bei jų fizikinės – cheminės savybės. Polimero pasirinkimas ir koncentracija, formuojant polimerinės plėvelės sudėtį turi įtakos plėvelės mechaninėms savybėms bei gebėjimui atpalaiduoti vaistinę medžiagą [107]. Mokslinėje literatūroje nustatyta, jog naudojant per didelę polimero koncentraciją, suformuota plėvelė pasižymi tvirtomis mechaninėmis savybėmis, padidina plėvelės storį. Didelis polimero kiekis plėvelės sudėtyje sulėtina vaisto atsipalaidavimo greitį, didina liejamo tirpalo klampą, dėl to pailgėja ir polimerinės plėvelės džiūvimo trukmė. Polimerinių plėvelių formulavime naudojami hidrofiliniai polimerai geba pritraukti drėgmę, dėl šios savybės pagreitėja vaistinių medžiagų difuzijos greitis iš polimerinių plėvelių. Tačiau iš hidrofilinių polimerų formuojamos plėvelės vandeninėje aplinkoje yra mažiau atsparios įvairioms deformacijoms, (pvz., užklįjavus tokią plėvelę ant odos, kuri gausiai prakaituoja ar yra nuplaunama) [43]. Hidrofiliniai polimerai tankiame polimerų tinkle sudaro vandenilines jungtis suteikiant, polimerinėms plėvelėms mechaninį tvirtumą. Tačiau vandenyje aplinkoje susidariusios vandenilinės jungtys yra daug karų silpnesnės nei kietose medžiagose [51,50].

Mokslinėje literatūroje daugiausia polimerinių plėvelių formuojama iš sintetinių polimerų: karboksimetilceliuliozės natrio druskos, polivinilo alkoholio, polivinilpirolidono, dėl šių polimerų gebėjimo sudaryti mechaniškai tvirtas, skaidrias ir lanksčias polimerines plėveles [17,18].

1.3.2. Polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos cheminės savybės

1924 m. susintetintas polivinilo alkoholis dėl savo hidrofilinių savybių, gero suderinamumo su žmogaus oda vienas iš pirmųjų pasirinktas gelių gamyboje, o vėliau pradėtas naudoti ir plėvelių gamyboje [139]. Polimeras tinkamas maišyti su biopolimerais, siekiant pagerinti funkcinės polimerų savybes. Struktūroje esančios hidroksilo (-OH) grupės sudaro vandenilines jungtis su biopolimerais [46]. Polivinilo alkoholio struktūra (3 pav.).

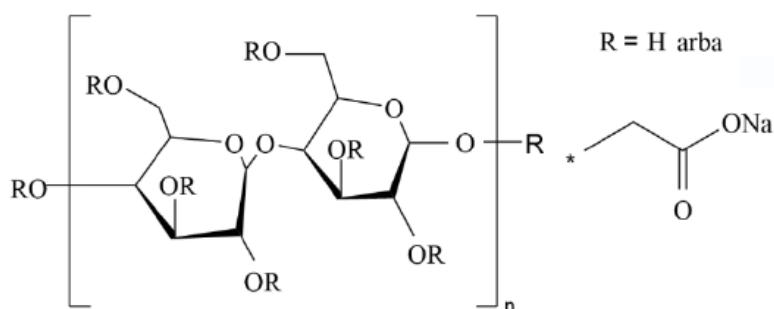


3 pav. Polivinilo alkoholio cheminė struktūra (Adaptuota pagal [121] šaltinį)

Polimeras dėl savo hidrofilinių savybių gerai tirpsta vandenyje, turi pusiau kristalinę, plokščią, zigzago formos struktūrą bei geras mechanines savybes, dėl kurių formuojamos plėvelės yra mechaniškai tvirtos. Mokslinėje literatūroje polimero mechaninis tvirtumas nustatytas, padidėjus plyšimo jėgai, kurios reikia, jog plėvelė suplyštų [153, 79]. PVA yra nuo baltos iki gelsvos spalvos kristaliniai milteliai. Cheminės polivinilo alkoholio savybės labai priklauso nuo jų polimerizacijos ir hidrolizės laipsnio [41]. Polimeras pagal polimerizacijos ir hidrolizės laipsnį skirstomas į du tipus. Į

hidrolizuotą grupę (polivinilo alkoholio struktūroje daugiau kaip 98 % molio acetato grupių pakeista alkoholio grupėmis) ir iš dalies hidrolizuotą grupę (tik apie 87–89 % molių acetato grupių yra pakeista alkoholio grupėmis). Visiškai hidrolizuotos PVA rūšys tirpsta karštame vandenyje ir pasižymi geromis plėvelės formavimo savybėmis. Iš dalies hidrolizuota PVA rūšis tirpsta šaltame vandenyje, kambario temperatūros sąlygomis. Svarbu paminėti, kad kai naudojami plėvelių gamyboje iš dalies hidrolizuoti polimerai tampa mažiau tirpūs organiniuose tirpikliuose [21, 65,139].

Karboksimetilceliuliozės natrio druska – susintetintas anijoninis celiuliozės darinys, kurio karboksimetilo grupės prijungtos prie hidroksilo (-OH) grupių (4 pav.) [101]. Farmacijos pramonėje KMC Na naudojamas kaip emulsiklis, klampos modifikatorius, stabilizatorius gaminant įvairias farmacines formas ^{[59][16]}. Polimeras brinksta šaltame arba karštame vandenyje [15].



4 pav. Karboksimetilceliuliozės natrio druskos cheminė struktūra (Adaptuota pagal šaltinį [127])

Dėl gebėjimo sugerti vandenį pasižymi higroskopinėmis savybėmis. Mokslinėje literatūroje nustatyta, jog šis junginys sugeria didelius vandens kiekius 37 °C temperatūroje, kai santykinė oro drėgmė siekia 80 % [121]. Yra netoksiškas, turi biologinį suderinamumą su žmogaus oda, gleivine. Polimerinės plėvelės, kurių sudėtyje yra šio polimero, nustatyta, kad nesukelia neigiamų alerginių reakcijų ant odos paviršiaus [86]. Anijoninis vandenyje tirpus polimeras formuoja lengvo pagrindo plėveles, o palyginus su kitais celiuliozės dariniais, KMC Na formuojamos polimerinės plėvelės stipriau prilimpa prie biologinių paviršių [144]. Mokslinėje literatūroje KMC Na maišomas su natūraliais (alginatu, krakmolu, chitozanu) arba su sintetiniais polimerais (polivinilo alkoholiu, polivinilpirolidonu) [124].

Cheminės sintezės metodu KMC Na struktūra gali būti keičiama, suteikiant polimerinei plėvelei norimų savybių. Sintezės metu prie polimero prijungiamos dominančios molekulės priklausomai, kokių cheminių savybių norima struktūrai suteikti. Šiam tikslui pasiekti naudojami du pagrindiniai metodai: naujų funkcinių grupių prie laisvų hidroksilų prijungimas arba karboksimetilo pakaitų modifikavimas [25,112]. Mokslinėje literatūroje nustatyta, jog karboksilo grupių įvedimas į molekulių struktūrą padidina polimero tirpumą vandenyje [111].

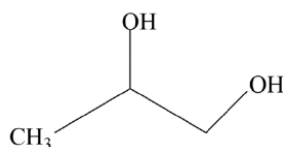
1.3.3. Plastifikatoriai

Plastifikatoriai yra mažos molekulinės masės junginiai, kurie keičia polimerinių plėvelių fizikines savybes [126]. Didina polimerinių plėvelių elastingumą, drėkina, dėl drėkinančių savybių sumažinamas elektrostatinis krūvis, polimerų kietėjimas, trapumas [11]. Plastifikatorius sumažina polimerų stiklėjimo temperatūrą (Tg), todėl padidėja polimerinės plėvelės lankstumas [108]. Užtikrina vientisumą, apsaugant nuo įtrūkimų džiovinimo metu [45]. Plastifikatorių vidutinė molekulinė masė yra nuo 300–600 g/mol [39]. Nuo plastifikatoriaus molekulinės masės priklauso

elastingumo laipsnis polimerinėse plėvelėse. Mokslinėje literatūroje nustatyta, kad polimerinės plėvelės elastingumas didėja, mažėjant molekulinėi masei [14,68]. Nedidelės molekulinės masės plastifikatoriai polimerų mišiniuose užpildo laisvas tarp molekulinės (vandenilinių jungčių) erdves tarp polimerų grandinių, dėl ko pagerėja polimerų mobilumas [147,105]. Plastifikatoriaus plastiškumo laipsnis labai priklauso nuo gamyboje naudojamo plastifikatoriaus tipo, molekulinės masės, cheminės sudėties. Pasirenkami plastifikatoriai turi turėti bendrą struktūrinį panašumą su maišomais polimerais, būti netoksiški žmogui [83,76]. Mokslinėje literatūroje nustatyta, jog plastifikatoriaus bei polimero nesuderinamumo atvejais, ant formuojamų polimerinių plėvelių paviršiaus matomi fazių atsiskyrimai. Netinkamas plastifikatorius gali turėti įtakos vaistų absorbcijos į odą greičiui [10]. Plastifikatorius, polimerai ir vaistinė medžiaga, formuojant polimerines plėveles turi nereaguoti tarpusavyje, nesukelti neigiamų alerginių reakcijų ar dirginimo pojūčio odoje [30,104].

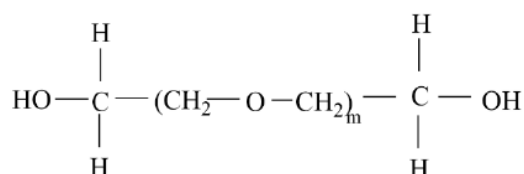
1.3.4. Propilenglikolio ir polietilenglikolio cheminės savybės

Propilenglikolis – alifatinis alkoholis, kuris naudojamas kosmetikos produktuose, vaistinių medžiagų sintezėje. Plastifikatorius geba išlaikyti didesnę drėgmės kiekį gaminamuose produktuose [9,121] [121]. PG cheminė struktūra pateikiama (5 pav.). PG yra mažesnio klampumo nei kiti plastifikatoriai, todėl formuojamų polimerinių tirpalas nėra labai klampus, o tai palengvina tirpalo dengimą ant įvairių paviršių. PG maišomas su vandeniu, acetonu, chloroformu, alkoholiu bei kitais organiniais tirpikliais, tačiau netirpus alifatinuose angliavandeniliuose [9,121]. Mokslinėje literatūroje nustatyta, jog sumaišytas su polivinilo alkoholiu sumažina formuojamos sausos plėvelės mechaninį tvirtumą. Mokslininkai nustatė, kad polimerinėse plėvelėse, kuriuose šio plastifikatoriaus yra iki 20 % jos tampa lankstesnės, netrapios tekstūros [27,57]. Tačiau padidėjus PG elastingumui, sumažėja polimerinės plėvelės plyšimo jėga [62].



5 pav. Propilenglikolio cheminė struktūra (Adaptuota pagal [121] šaltinį)

Polietilenglikolis – nejoninis vandenyje tirpus plastifikatorius, sudarytas iš pasikartojančių etilenglikolio vienetų [33]. Plastifikatoriaus cheminė struktūra pateikiama (6 pav.) [92]. PEG yra mažos molekulinės masės. Plastifikatoriai, kurių molekulinės masė nuo 100–700 g/mol yra skystos konsistencijos, o didesnės molekulinės masės (>2000 g/mol) miltelių pavidalo. Skystos medžiagos gerai tirpsta acetone, alkoholyje, vandenyje, o miltelių pavidalo gerai tirpsta acetone, 95 % etanolyje ir metanolyje [121]. PEG maišomas su kitais polimerais, nes taip pat kaip kiti plastifikatoriai, sumažina polimerinių plėvelių tvirtas mechanines savybes: stiklėjimo temperatūrą. PEG įtraukimas į preparatų sudėtį, skirtų naudoti ant odos, neleidžia drėgmei išgaruoti iš gilesnių odos sluoksnių [33].



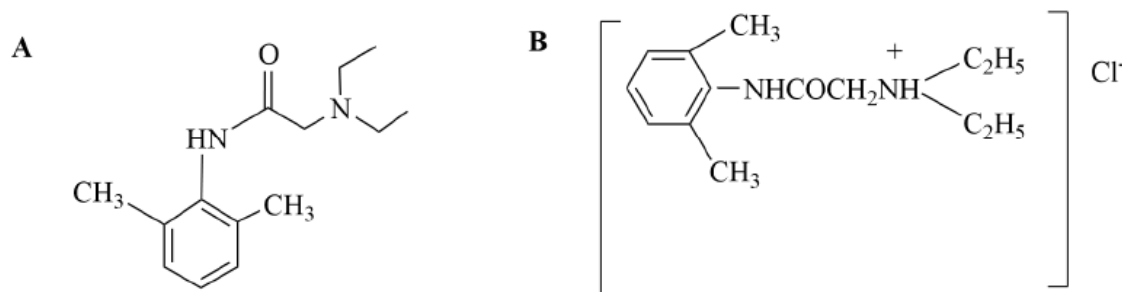
6 pav. Polietilenglikolio cheminė struktūra (Adaptuota pagal [121] šaltinį)

1.3.5. Lidokaino hidrochloridas

Įterpiamas į polimerinių plėvelių sudėtį lidokaino hidrochloridas – vietinis anestetikas medicininėms reikmėms pacientams skiriamas po sudėtingų operacijų, malšinant pooperacinį skausmą arba vartojamas prieš nedideles kliniškes procedūras: odontologijoje arba odos biopsijoje [13]. Anestetikai priklausomai nuo naudojamos koncentracijos gali sukelti paviršinę, infiltracinę arba laidinę anesteziją [32]. LH naudojamas ant odos sukelia paviršinę nejautrą. Nejautra sukeliama tik tam tikrame odos arba gleivinės plote, o pacientas atliekant kliniškes procedūras išlieka sąmoningas. Vietinis anestetikas nutraukia nervinių impulsų sklaidimą į centrinę nervų sistemą, prisijungiant prie natrio jonų kanalų, tokiu būdu laikinai blokuojamas nervinio impulso sklaidimas į centrinę nervų sistemą ir pacientas nejaučia skausmo [66]. Natrio jonų kanalų blokavimas yra laikinas ir grįžtamas procesas. Vaistinės medžiagos poveikis priklauso nuo dozės ir tiekimo dažnio į odą [133].

Medicinoje naudojami dviejų tipų anestetikai: esteriai arba amidai. Esterio tipo anestetikai: prokainas, tetrakainas. Amidų tipo anestetikai: mepivakainas, ropivakainas, bupivakainas, lidokainas [137,32]. Bendra anestetikų struktūra sudaryta iš šių pagrindinių dalių: lipofilinės, aromatinės grupės, jungiamosios dalies, hidrofilinio tretinio amino (7A pav.) [98]. Aromatinis žiedas suteikia molekulei lipofilinių savybių, ši savybė palengvina vaistinės medžiagos judėjimą per lipidinę odos membraną. O struktūroje esančios hidrofilinės dalys patekusios į dermą yra jonizuotos ir veikia prisijungiant prie natrio jonų kanalų [73].

Cheminės sintezės metu prie lidokaino bazės prijungta druskos rūgštis pagerino molekulių tirpumą dermos vandeninėje aplinkoje. Tokiu būdu pakeista vaistinės medžiagos struktūra tapo tinkama vaistinės medžiagos transderminiam tiekimui [98] LH cheminė struktūra pateikiama (7B pav.).



7A pav. Lidokaino bazės cheminė struktūra **7B pav.** Lidokaino hidrochlorido cheminė struktūra (Adaptuota pagal [98] šaltinį)

Vietinių anestetikų veikimo trukmė, poveikio stiprumas, atsipalaidavimo greitis priklauso nuo vaistinės medžiagos pKa, tirpumo lipiduose, prisijungimo procento prie sisteminėje kraujotakoje cirkuliuojančių baltymų [137]. Vidutinė vietinio anestetiko veikimo trukmė nuo 5–30 min [6]. LH lydymosi temperatūra yra 79 °C, stiklėjimo temperatūra 34 °C, molekulinė masė 270,80 g/mol [84], silpna bazė, kurio pKa – 7,9. Anestetiko vietinė skvarba bei terapinis poveikis priklauso nuo pKa reikšmės ir audinio pH. Mokslinėje literatūroje nustatyta, kad daugiasluoksnio plokščiojo epitelio pH reikšmė yra 7,4, kadangi ši reikšmė yra artima lidokaino hidrochlorido pKa reikšmei, vietinis anestetikas yra nejonizuotos formos, todėl gerai skverbiasi per lipidinę membraną, o terapinį poveikį sukelia vos per porą minučių [63].

Literatūros duomenimis rekomenduojama LH dozė nuo 2–3 mg/kg [122]. Rekomenduojamos dozės gali būti koreguojamos, atsižvelgiant į žmogaus svorį, amžių, sveikatos būklę [13]. LH vaistų formos: yra gelis, tepalas, odos pleistrai, injekcinis tirpalas, kremas. 1 % LH gelis skiriamas vietiniam naudojimui, tepant ant žaizdų [35]. Skystos farmacinės formos 2 % LH skiriamas vietiniam sudirgimui ir burnos ir ryklės gleivinės uždegimams [93].

1.4. Mikrodatų dengimas polimerine sudėtimi

Polimerinis tirpalas su ištirpintomis vaistinėmis medžiagomis ant MA dengiamas trimis skirtingais metodais: panardinimu, liejimu, purškimu. Panardinimo metode MA panardinama į paruoštą polimerinį tirpalą. Pasidengęs tirpalas ant MA paviršiaus suformuoja skystą plėvelę. Tirpikliui išgaravus, polimerinė plėvelė su ištirpusia vaistine medžiaga susiformuoja ant MA [96]. Svarbu paminėti, kad prieš paruošiant polimerinį tirpalą, kuriame ištirpinta vaistinė medžiaga ir kitos pagalbinės medžiagos svarbus yra tirpalo klampumas, temperatūra, polimerų sudėtis [20]. Pasidengimo kokybei užtikrinti svarbi MA laikymo trukmė tirpale, dengiamų sluoksnių skaičius, panardinimo ir pašalino MA iš tirpalo greitis [49]. Džiovinimo etape svarbu kontroliuoti džiovinimo sąlygas, jog plėvelės savo sudėtyje išlaikytų pakankamą drėgmės kiekį. Panardinimo technika nors ir viena iš dažniausiai naudojamų MA dengimo metodų, vis dar išlieka sudėtinga, nes reikalauja nuoseklios visų parametru kontrolės, jog MA kiekvienos gamybos metu visuomet pasidengtų tolygiai, be vaistinės medžiagos padengimo nuostolių [96].

Liejimo metode polimeriniu tirpalu liejamas MA su jų pagrindu arba MA be pagrindo. Siekiant padengti tik vienas MA be pagrindo naudojamos plokštelės, kurios izoliuoja MA pagrindą nuo dengiamojo skysčio, o tik MA turi sąlytį su polimeriniu tirpalu [20]. Mokslinėje literatūroje polimeriniu tirpalu, kuriame ištirpinta vaistinė medžiaga liejamos kieto pagrindo MA. Liejimo metodu ant MA padengti baltymai ir vaistinė medžiaga – lidokainas [82,55].

Polimerinis tirpalas gali būti dengiamas ir purškiamu metodu. Purškiamasis įrenginys prijungtas prie suspausto oro siurblio ir dangos tirpalo išpurškia polimerinio tirpalo mikrolašelius, kurie susilieja su MA pagrindu. Tam, kad purškiami mikrolašeliai lengviau susiliestų ant MA pagrindo naudojamos pagalbinės medžiagos – polisorbatai [55] Būtina, paminėti, tam, kad ant MA pagrindo polimerinis tirpalas pasidengtų visame dengiamajame plote tolygiai, yra būtina optimizuoti purškiamo proceso parametrus pvz., purškiamojo įrenginio slėgį, atstumą iki purškiamo MA pagrindo [96].

1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Po literatūros apžvalgos galima teigti, kad vaistinių medžiagų transderminis tiekimas į odą, pritaikant polimerinėmis plėvelėmis dengtas mikroadatas yra nauja ir šiuolaikiška alternatyva hipoderminėms adatoms. MA dengimas polimerinėmis plėvelėmis yra veiksminga transderminė vaistinių medžiagų sistema, kuri užtikrina kontroliuojamą vaistinės medžiagos atpalaidavimą iš sumodeliuotos polimerinės sudėties. O MA pažaida odoje, užtikrina, jog fizinis odos barjeras sumažinamas neskausmingu būdu, paliekant odoje mikro-dydžio poras, per kurias greičiau prasiskverbia vaistinė medžiaga iki dermos sluoksnio, pasiekiant terapinio poveikio vietą [138]. Taip pat vaistinės medžiagos, kurios iki tol buvo netinkamos transderminiui tiekimui į odą dėl vaistinės medžiagos fizikinių – cheminių savybių, farmakokinetikos, skvarba veiksmingai gali būti padidinta panaudojus MA, be tokioms medžiagoms iki šiol naudotų aktyvių fizinių aktyvinimo priemonių, kurios yra ne tik nepriimtinos pacientui dėl skausmingo odos pažeidimo, tačiau ir sukelia mikrobinės infekcijos riziką [56].

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Tyrimo objektas: polimerinėmis plėvelėmis dengtos mikroadatos

2.2. Tyrimo medžiagos

Išgrynintas vanduo (LSMU laboratorija);

Polivinilo alkoholis (Molekulinė masė: 13,000–23,000 g/mol, 87–89 % hidrolizės laipsnio, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, CAS: 9002–89–5, Vokietija);

Polietilenglikolis (Molekulinė masė: 380–420 g/mol, 99 % koncentracijos, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, CAS: 25322–68–3 Vokietija);

Propilenglikolis (Molekulinė masė: 76,10 g/mol, 99 % koncentracijos, Acros Organics, CAS: 57–55–6, Nyderlandai);

Karboksimetilceliuliozės natrio druska (Molekulinė masė 262,19 g/mol, Sigma life science, CAS: 9004–32–4, Vokietija);

Lidokaino hidrokloridas (Molekulinė masė 270,80 g/mol MOEHS Productos Quimicos, Ispanija);

Trifluoroacto rūgštis (Molekulinė masė: 114 g/mol, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);

Acetonitrilas (Molekulinė masė: 41,05 g/mol, $\geq 99,9$ %, CAS: 75–05–8 Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);

Metanolis (Molekulinė masė: 32,04 g/mol, $\geq 99,9$ %, CAS: 67–56–1, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Vokietija);

3D spausdintų mikroadatų spausdinime naudotos medžiagos: metakrilinti monomerai, oligomerai.

2.3. Įranga ir priemonės

Analitinės elektroninės svarstyklės (Scaltec Instruments Heiligenstadt, ISO 9001, Vokietija);

21,23 cm² ploto plastikinės lėkštelės (TPP Techno Plastic Products AG, Šveicarija);

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

Maišymo inkubatorius – termostatas (GFL3032, Vokietija);

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

Mikroadatos: 400 µm ilgio ir 200 µm pločio prie pagrindo, 600 µm ilgio ir 200 µm pločio prie pagrindo, 800 µm ilgio ir 400 µm pločio prie pagrindo.

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

Ependorfiniai mėgintuvėliai (Eppendorf Austria GmbH & Co, Austrija);

Automatinės pipetės (Transferpette, Vokietija);

Ultra – efektyvusis skysčių chromatografas (Water Acquity UPLC System, JAV);

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

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

Elektroninis mikrometras (BGS technic KG, Vokietija);

Membraniniai filtrai (Chromafil® Xtra PA–20/13).

2.4. Tyrimų metodikos

2.4.1. Polimerinių plėvelių gamyba

Polimeriniai tirpalai ruoši tirpiklio liejimo metodu. Pagaminti du polimeriniai tirpalai: PVA ir KMC Na. Atsvertas reikiamas PVA kiekis (0,3125 g) ištirpinamas (49,6875 ml) išgrynintame vandenyje. Paruoštas tirpalas dedamas ant magnetinės maišyklės ir kaitinamas 80–90 °C temperatūroje 30 min, kol kristaliniai milteliai visiškai ištirps ir tirpalas taps homogeniškas. Atsveriamas ir KMC Na reikiamas kiekis (0,9375 g) ir ištirpinamas (49,0625 ml) išgrynintame vandenyje. Tirpalas dedamas ant magnetinės maišyklės ir kaitinamas 30 min 60 °C temperatūroje iki tirpalo homogeniškumo [36]. Po kaitinimo abu tirpalai papildomi kaitinimo metu nugaravusiu vandens kiekiu. Pagaminti polimeriniai tirpalai atvėsina iki kambario temperatūros. Atvėsusieji polimeriniai tirpalai pilstomi po 4 g į 21,23 cm² skersmens plastikinės *Petri* lėkšteles, papildant šias reikiamu (2 g) plastifikatoriaus kiekiu. *Petri* lėkštelės maišomos ant magnetinės maišyklės 10 min. tam, kad visos supilstytos medžiagos pasiskirstytų kuo tolygiau visame lėkštelės plote. Po maišymo proceso plastikinės *Petri* lėkštelės džiovinamos 40 °C maišymo inkubatoriuje – termostate 24 valandas [142]. Po 24 valandų, išdžiūvimas stebimas plėvelės sveriant. Plėvelės laikomos išdžiūvusiomis, jei šių svoris svėrimo metu nebekinta.

2.4.2. Polimerinių plėvelių sudėčių modeliavimo ir plastifikatoriaus vertinimas

Tyrimo metu įvertinta atskirai ir dviejų liejamų polimerų gebėjimas susiformuoti polimerines plėveles. Pagrindinis vertinimo kriterijus – polimerinės plėvelės susiformavimas. Suformuotų polimerinių plėvelių elastingumas po plastifikatoriaus įterpimo vertinamas pagal šiuos parametrus: elastingumą, vizualinę polimerinių plėvelių išvaizdą, mechanines savybes: viršutinį ir apatinį lipnumą.

2.4.3. Polimerinių plėvelių džiūvimo nustatymas

Atsirinktos sudėties polimerinių plėvelių (be LH) džiūvimo eiga stebima tam tikrais laiko intervalais po 30 min, 60 min, 90 min ir 120 min. Masės mažėjimo pokyčiai nustatomi sveriant *Petri* lėkštelės su polimeriniu tirpalu ant elektroninių analitinių svarstyklių. Po 24 valandų įvertinamas galutinis polimerinės plėvelės išdžiūvimas iki nebekintamo svorio. Matavimai atliekami kambario temperatūroje, apskaičiuojami mėginių vidurkiai, standartiniai nuokrypiai.

2.4.4. Lidokaino hidrochlorido įterpimas į polimerinių plėvelių sudėtį.

Gaminami trijų skirtingų koncentracijų: 5 %, 7 % ir 10 % LH tirpalai. Didžiausios 10 % lidokaino hidrochlorido koncentracijos tirpalas gaminamas 1 g ištirpinant 9,00 ml išgrynintame vandenyje. Tokiu pačiu metodu paruošiami ir likusieji 5 % ir 7 % LH tirpalai. Tirpalai su vaistinėmis medžiagomis maišomi ant magnetinių maišyklių 10 min. iki tirpalų homogeniškumo. Iš tirpalų paimti kiekiai įpilami į *Petri* (21,23 cm² pločio) lėkšteles, kuriose tyrimo metu supilstyti pagaminti polimerinės sudėties tirpalai. Po LH įterpimo pridedamas reikiamas plastifikatoriaus kiekis. Džiovinimo sąlygos polimerinių plėvelių su LH nesikeičia. Džiovinama 24 valandas. Polimerinių plėvelių su 10 % LH kiekis *Petri* lėkštelėje – 100 mg, polimerinių plėvelių 1,77 cm² plote LH kiekis – 8370 μg (8,37 mg) [122].

2.5. Polimerinių plėvelių fizikinių – cheminių ir mechaninių savybių nustatymas

2.5.1. Masės nustatymas

Polimerinių plėvelių masės nustatomos centriniame taške. Metaliniu įrankiu iš pagamintų polimerinių plėvelių išpjaunami centriniai $1,77 \text{ cm}^2$ ploto mėginiai. Šie mėginiai sveriami elektroninėmis analitinėmis svarstyklėmis. Vidurkiai ir SN apskaičiuojami pagal kiekvieno individualaus mėginio svorį [110].

2.5.2. Storio nustatymas

Plėvelių storio vienodumo nustatymas atliekamas iš polimerinių plėvelių centrinio taško. Metaliniu įrankiu išpjaunami centriniai $1,77 \text{ cm}^2$ ploto mėginiai, kurių storis pamatuojamas elektroniniu mikrometru. Pagal gautas individualias mėginių reikšmes, apskaičiuojami vidurkiai, SN [89].

2.5.3. Tirpumo nustatymas

Polimerinių plėvelių tirpumo laikas matuojamas be įterpto LH ir su LH. Iš pagamintų polimerinių plėvelių išpjaunami $1,77 \text{ cm}^2$ pločio centriniai mėginiai. Mėginiai su LH ir be LH tirpinami cheminėse stiklinėse pripildytose 100 ml išgrynintu vandeniu ant magnetinės maišyklės palaikant $32 \text{ }^\circ\text{C}$ temperatūrą. Tokia temperatūra pasirenkama pagal odos temperatūrą. Plėvelių ištirpimo laikas nustatomas tada, kada plėvelės vizualiai vandenyje praranda savo pradinę struktūrą ir tirpalas tampa homogeniškas. Pagal gautas reikšmes apskaičiuojami vidurkiai, SN [67].

2.5.4. pH reikšmės nustatymas

Polimerinių plėvelių pH reikšmių be LH ir su LH nustatymui iš pagamintų polimerinių plėvelių metaliniu įrankiu išpjaunami penki $1,77 \text{ cm}^2$ pločio centriniai mėginiai, kurie ištirpinami 100 ml išgrynintame vandenyje. Registruojamos gautos polimerinių plėvelių pH reikšmės. Matavimai atliekami kambario temperatūroje. Pagal gautas reikšmes, apskaičiuojami vidurkiai, SN [109].

2.5.5. Plėvelių drėgmės nustatymas

Likutinė drėgmė polimerinėse plėvelėse matuojama po išdžiūvimo drėgnomačiu. Iš polimerinių plėvelių išpjaunami $1,77 \text{ cm}^2$ pločio centriniai mėginiai, kurie dedami į drėgnomatį. Mėginiai kaitinami $90 \text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje iki pastovios mėginio masės. Drėgnomatyje po kaitinimo likutinė drėgmė polimerinėse plėvelėse išreiškiama procentais [1]. Pagal gautas reikšmes, apskaičiuojami vidurkiai, SN.

2.5.6. Plėvelių plyšimo ir atstumo nustatymas

Polimerinių plėvelių plyšimo metu nustatoma plyšimo jėga, kuri reikalinga suplėšyti polimerines plėveles. Plyšimo jėga ir nueitas zondo atstumas iki plyšimo nustatomas TA.XT Plus analizatoriumi. Cilindrinės formos 1 cm^2 skersmens zondas juda link plėvelių 1 mm/s greičiu. Zondo nueinamas kelias – 30 mm [44]. Veikiama zondo jėga $0,5 \text{ N}^{[70]}$. Plyšimo atstumas matuojamas prieš polimerinių plėvelių plyšimą. Visi matavimai atliekami kambario temperatūroje. Pagal gautas reikšmes, apskaičiuojami vidurkiai, SN.

2.5.7. Plėvelių lipnumo nustatymas

Polimerinių plėvelių lipnumui nustatyti naudotas tekstūros TA.XT Plus analizatorius. Tiriamas polimerinių plėvelių viršutinis ir apatinis lipnumas. Lipnumo reikšmės nustatomos trijuose skirtinguose polimerinės plėvelės taškuose. Naudojamo zondo jėga – 0,5 N. Analizatoriaus zondas iki plėvelės paviršiaus nusileidžia 0,5 mm/s greičiu. Zondas prisiliečia prie polimerinės plėvelės paviršiaus 10 s, o nuo plėvelės atsitraukia 1,0 mm/s greičiu, sugrįžta į pradinę padėtį per 0,5 mm/s [125]. Matavimai atlikti kambario temperatūroje. Pagal gautas reikšmes, apskaičiuojami vidurkiai, SN.

2.6. Polimerinių plėvelių su vaistine medžiaga pasirinkimas dengimui ant mikroadatų

Po polimerinių plėvelių su LH fizikinių – cheminių ir mechaninių savybių ištyrimo atsirenkama tinkamiausia polimerinė plėvelė dengimui ant mikroadatų pagal šiuos parametrus: didžiausia viršutinį ir apatinį lipnumą, likutinę drėgmę, atstumą iki plyšimo ir plyšimo jėgą. Šios fizikinės – cheminės savybės užtikrina polimerinės plėvelės kokybinius parametrus.

2.7. Lidokaino hidrochlorido skvarbos į odą (*ex vivo*) tyrimas iš polimerinio tirpalo

LH skvarbos į odą iš polimerinio tirpalo tyrimams naudota baltaodžių žmonių oda iš krūtinės arba pilvo srities, kuri buvo gauta iš Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos klinikos. Odos mėginiai prieš tyrimą laikyti –20 °C šaldiklyje. Odos mėginiai paruošti tyrėjo, gavus Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą (2016-07-14 Nr. BE-2-41) (žr. 1 priedą). Oda pažeidžiama skirtingų ilgių ir pagrindų MA: 400 μm ilgio ir 200 μm pločio prie pagrindo, 600 μm ilgio ir 200 μm pločio prie pagrindo, 800 μm ilgio ir 400 μm pločio prie pagrindo. Tyrimo metu įvertinamas skirtingų MA poveikis LH skvarbai į odą iš polimerinių tirpalų. Po tyrimo atsirenkamos MA.

Pasiruošimas skvarbos tyrimui vykdytas šiais etapais:

1. Iš šaldiklio – 20 laipsnių temperatūros ištraukta žmogaus oda atšildoma. Atšilus įvertinama odos gabalėlio struktūra.
2. Iškerpami 1,77 cm² pločio odos gabalėliai. Į iškirptus odos gabaliukus MA spaudžiamos naudojant piršto jėgą. Po MA pažaidos, pašalinamos.
3. Ant pažaidos centro užlašinama 0,09 g (100 μl) polimerinio tirpalo su ištirpusiu 10 % LH. Kontrolei naudotas odos gabalėlis be MA pažaidos ant kurio taip pat užlašinamas 0,09 g (100 μl) polimerinis tirpalas su ištirpusiu LH.
4. Odos gabalėliai sudedami į *Petri* lėkštelę ir uždengiami dangteliu. LH skvarba vykdoma 4 valandas, termostate, 32 °C temperatūroje, imituojuodami žmogaus kūno temperatūrą [123].
5. Po 4 valandų trukusios LH skvarbos iš polimerinių tirpalų. Prieš atskyrimą šlapiu popieriumi pašalinamas perteklinis polimerinis tirpalas ir atliekamas odos sluoksnių atskyrimas.
6. Nuo odos gabalėlių epidermis nuo dermos atskiriamas naudojant „sauso karščio“ metodiką, kurios metu odos gabalėliai kelioms sekundėms palaikomi prie įkaitinto 60 °C temperatūros metalinio paviršiaus. Epidermio sluoksnis nulupamas pincetu.
7. Atskirus epidermį nuo dermos šie patalpinami į endorfinius mėgintuvėlius, užlašinat 1 ml metanolio.
8. Mėginiai ekstrahuojami 30 min ultragarso vonelėje.

9. Po ekstrakcijos mėginiai filtruojami per Chromafil®Xtra –20/13 membraninius filtrus ir perkeliama į chromatografijai skirtus buteliukus.

2.8. Skvarbos analizė ultra efektyviaja skysčių chromatografija

LH skvarba į odą iš polimerinių tirpalų ir panaudojus dengtas polimerinėmis plėvelėmis MA po 4 ir 24 valandų analizuota Europos Farmakopėjos validuotu ultra efektyvios skysčių chromatografijos metodu. Mėginių atsiskyrimui naudojama C18 kolonėlė. Judrioji fazė sudaryta iš trifluoracto rūgšties ir acetonitrilo. Injektavimo tūris 1 µl. Srauto greitis 0,7 ml/min. Kolonėlės temperatūra palaikoma 30 °C. UV detektorius, prijungtas prie kompiuterinės programos registruoja absorbcinės smailės prie 230 nm bangos ilgio [155]. Ultra efektyvios skysčių chromatografijoje nustatyti parametrai pateikiami (1 lent.).

1 lentelė. Ultra efektyviosios skysčių chromatografijos parametrai

Kolonėlė	ACQUITY UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm.
Mobili fazė	Eliuentas A – 0,1 % vandeninis trifluoracto rūgšties tirpalas (90%). Eliuentas B – acetonitrilas (10 %)
Injektavimo tūris	1 µl
Kolonėlės temperatūra	30 °C
Mėginio temperatūra	10 °C
Bangos ilgis	λ = 230 nm
Tėkmės greitis	0,7 ml/min
Sulaikymo trukmė	t _R = 1,210 min
Analizės trukmė	10 min
Kalibracinio grafiko ribos	1–191,1 µg/ml

2.9. Mikrodatų dengimas polimeriniu tirpalu su lidokaino hidrochloridu

MA dengiamos pasiruoštu polimeriniu tirpalu, kuriame yra ištirpintas 10 % LH. Iš tirpalo paimama 0,09 g (100 µl). Šis kiekis užnešamas ant MA pagrindo su automatinėmis pipetėmis, liejimo metodu. MA patalpinamos į termostatą horizontalioje padėtyje tam, kad kuo tolygiau pasidengtų MA ir jų pagrindas be didesnių polimerinės sudėties su LH nutekėjimo nuostolių. Džiovinamos 40 °C temperatūroje, 24 valandas. Po išdžiūvimo ant susiformavusio pirmojo polimerinio sluoksnio, pilamas antras polimerinio tirpalo sluoksnis. Užpilamas toks pat tirpalo kiekis, kaip pirmojo dengimo metu. Bendras polimerinio tirpalo su LH užlietas kiekis ant MA pagrindo yra 0,18 g (200 µl). Atsvertame kiekyje, nustatytas LH kiekis yra 1820 µg. MA paliekamos džiūti tokiomis pačiomis sąlygomis, kaip po pirmojo dengimo. Po išdžiūvimo ant MA susiformuoja dviejų sluoksnių polimerinė plėvelė su ištirpintu LH [60]. Polimerinėmis plėvelėmis padengus MA, LH skvarbos į odą tyrimo pasiruošimas atliekamas pagal (2.7 aprašytą metodiką). Pasiruošus odą su susmeigtomis MA, šios paliekamos termostate 32 °C temperatūroje 24 valandoms.

2.10. Statistinių duomenų analizė

Statistinei duomenų analizei naudoti Microsoft Office Excel 365 (Microsoft kompanija, JAV) ir statistinės analizės (angl. IBM SPSS Statistics 26, IBM, JAV) programiniai duomenų paketai. Rezultatų palyginimui naudotas Stjudento t – testas (dviejų nepriklausomų imčių palyginimas). Vertinami kiekvieno eksperimento mažiausiai trijų pakartojimų vidurkiai su standartiniais nuokrypiais. Apskaičiuojamas statistinio reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Eksperimentinių polimerinių plėvelių sudėčių modeliavimo tyrimai

Polimerinių plėvelių formavimui pasirinkti du sintetiniai polimerai. Mokslinėje literatūroje kelių polimerų maišymas pagerina formuojamų polimerinių plėvelių savybes. PVA pasižymi mechaniniu tvirtumu, todėl plėvelės yra atsparios įvairioms mechaninėms deformacijoms [23]. KMC Na suteikia lankstumo, kas ypatingai svarbu dengiant tokius polimerinius tirpalus ant MA, kad susiformavusi polimerinė plėvelė lanksčiai prisitaikytų ant MA [47].

Tyrimo metu eksperimentiškai sumodeliuotos polimerinių plėvelių sudėtys. Šiuo tyrimu įvertinamas naudojamų polimerų gebėjimas formuoti plėveles. Pagrindinis vertinimo parametras – plėvelės susiformavimas. Tyrimo pradžioje išliejamos 7 polimerinės plėvelės, iš kurių kelios plėvelės tik iš PVA arba KMC Na. Tyrimo metu nustatyta (2 lent.), kad Nr.1 pažymėta plėvelė, kurioje buvo išlietas polivinilo alkoholis, formavo skaidrų, mechaniškai tvirtą polimerinį sluoksnį *Petri* lėkštelėje, tačiau šis sluoksnis, dėl pernelyg stipraus mechaninio tvirtumo nuo *Petri* paviršiaus neatsiskyrė. Nr.2 pažymėtoje plėvelėje, kurioje buvo išlieta KMC Na skirtingai nei, Nr.1 pažymėtoje plėvelėje, gebėjo formuoti labiau lanksčią polimerinę plėvelę, kuri lengvai atsiskyrė nuo *Petri* paviršiaus, tačiau pasižymėjo silpnėmis mechaninėmis savybėmis nei PVA. Po išdžiūvimo suformuota polimerinė plėvelė buvo trapi su matomais įtrūkimais. Tyrimo metu nustatyta, jog atskirai išlieti polimerai arba maišyti Nr.3 ir Nr.4 pažymėtose plėvelėse 1:1 ir 1:2 santykiu formavo per daug mechaniškai tvirtas arba trapias polimerinės plėvelės. Tokia pati tendencija nustatyta ir Nr.5 ir Nr.7 pažymėtose polimerinėse plėvelėse, kai didesnis PVA kiekis su mažesniu KMC Na maišomas 3:1 santykiu ir 2:1 santykiu, polimerinės plėvelės nuo *Petri* lėkštelės paviršiaus neatsiskirdavo, formavo mechaniškai tvirtas plėvelės. Tačiau, kai tyrimo metu abu polimerai: PVA ir KMC Na buvo sumaišyti Nr.6 pažymėtose plėvelėse 1:3 santykiu, suformuotos norimos polimerinės plėvelės savybės: mechaninis tvirtumas ir lankstumas.

Apibendrinat gautus rezultatus sakyti, kad, kad naudojant 3 kartus didesnę KMC Na kiekį nei PVA formuojamai polimerinei plėvelei KMC Na suteikė didesnę lankstumą, dėl ko ši lengvai atsiskirdavo nuo *Petri* lėkštelės paviršiaus, o PVA padėjo palaikyti išlaikyti tvirtą polimerinės plėvelės struktūrą be įtrūkimų.

2 lentelė. Eksperimentiškai sumodeliuotos plėvelių sudėtys

Plėvelės Nr.	PVA kiekis (g)	KMC Na kiekis (g)	Polimerų PVA:KMC Na santykis
1.	0,1	-	-
2.	-	0,1	-
3.	0,05	0,05	1:1
4.	0,033	0,067	1:2
5.	0,067	0,033	2:1
6.	0,025	0,075	1:3
7.	0,075	0,025	3:1

3.2. Plastifikatoriaus atrankos tyrimai

Eksperimentiškai atsirinktoms polimerinėms plėvelėms, kurios buvo suformuotos iš PVA ir KMC Na 1:3 santykiu tyrimo metu siekiama surasti tinkamiausią plastifikatoriaus santykį ir polimerinėms plėvelėms suteikti trūkstamą elastingumą. Pagrindinis vertinimo parametras: elastingumas, polimerinės plėvelės vizuali išvaizda. Eksperimentinio tyrimo metu pagaminta 16 sudėčių su polietilenglikoliu. Tarp polimerų mišinio ir PEG naudoti santykiai pateikiami (3 lent.). Iš pagamintų 16 sudėčių, nustatyta, kad Nr.1–13 pažymėtose polimerinėse plėvelėse, kurios formuotos atitinkamais santykiais plastifikatoriaus kiekis yra per mažas, elastingumas polimerinių plėvelių nenustatytas. Nr.14–16 pažymėtose polimerinėse plėvelėse su polimerais sumaišytas PEG santykiais 1:15, 1:20 ir 1:25 suteikė polimerinėms plėvelėms elastingumą, tačiau labai mažą. Įvertinus polimerinės plėvelės vizualiai, šios nebuvo skaidrios, o matinės.

Tawabas ir kiti kolegos nustatė, kad PVA ir PEG neformuoja kokybinių parametru atitinkančių polimerinių plėvelių (elastingų, skaidrių), jei abu polimerai maišomi netinkamu kiekiu. Nustatyta, kad polimerų kiekis turėtų būti iki 40 %, o PEG iki 60 % siekiant užtikrinti šių mišinių geriausią suderinamumą. Kitų mokslininkų publikuotame straipsnyje nustatyta, kad PVA ir PEG yra mažai suderinami tarpusavyje, nes lemia formuojamų polimerinių plėvelių sluoksnių atsiskyrimą [136,42].

3 lentelė. Polimerinio mišinio su PEG eksperimentinė atranka

Plėvelės Nr.	PVA:KMC Na polimerų santykis	PEG koncentracija (g)	Polimerų mišinio ir PEG santykis
1.	1:3	0,025	4:1
2.	1:3	0,033	3:1
3.	1:3	0,05	2:1
4.	1:3	0,1	1:1
5.	1:3	0,2	1:2
6.	1:3	0,3	1:3
7.	1:3	0,4	1:4
8.	1:3	0,5	1:5
9.	1:3	0,6	1:6
10.	1:3	0,7	1:7
11.	1:3	0,8	1:8
12.	1:3	0,9	1:9
13.	1:3	1	1:10
14.	1:3	1,5	1:15
15.	1:3	2	1:20
16.	1:3	2,5	1:25

Tolimesnėje antroje atrankoje polimerai skirtingais santykiais sumaišomi su propilenglikoliu. Sumodeliuotos polimerų mišinio ir plastifikatoriaus sudėtys atitinkamais santykiais pateikiamos (4 lent.). Tyrimo metu iš 12 suformuotų polimerinių plėvelių su skirtingais PG kiekiais nustatyta, kad bendras polimerų kiekis sumaišytas su PG santykiais lentelėje Nr.1–4 žymimais (4:1, 3:1, 2:1, 1:1)

neformavo elastingos polimerinės plėvelės, išlaikė mechaninį tvirtumą, neatsiskyrė nuo *Petri* lėkštelės paviršiaus. Tačiau tyrimo metu nustatyta, kad padidinus PG kiekį nuo 1,5–2,5 g, formuojant polimerines plėveles 1:15, 1:20 ir 1:25 santykiais gerokai padidėjo polimerinių plėvelių elastingumas, nei su prieš tai tais pačiais santykiais maišytu PEG. Vertinat vizualiai susiformavusios polimerinės plėvelės buvo skaidrios. Tyrimo metu nustatyta, kad PG su polimerų mišiniu turėtų būti maišomas šiais santykiais: 1:15, 1:20 ir 1:25. Šis santykis PG polimerinėje plėvelėje užtikrina, jog ši būtų pakankamai elastinga.

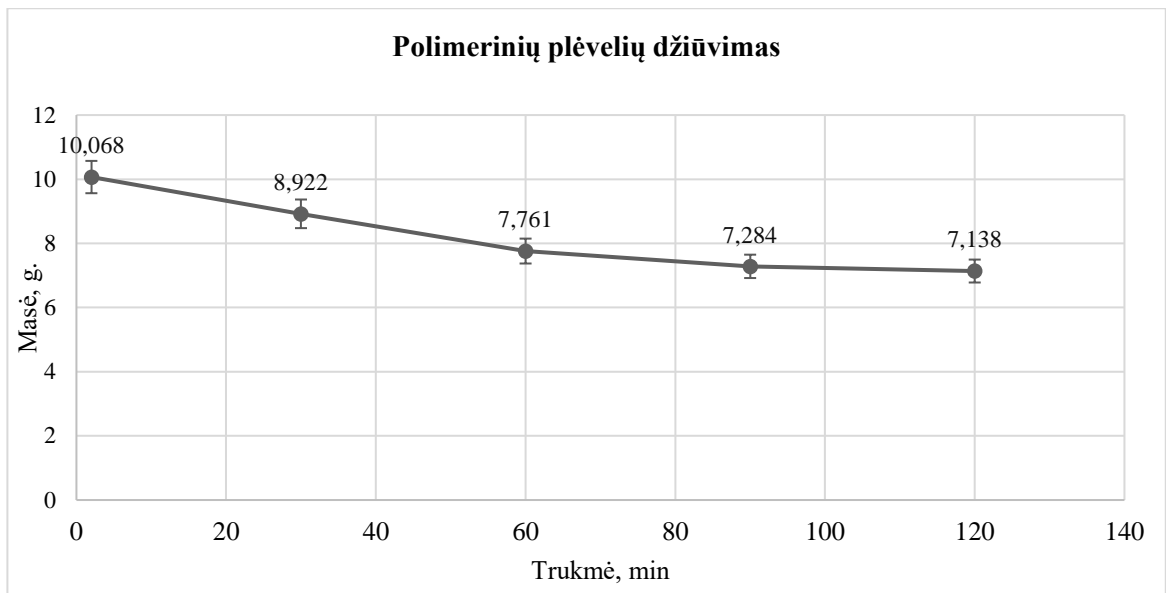
4 lentelė. Polimerų mišinio ir PG eksperimentinė atranka

Plėvelės Nr.	PVA : KMC polimerų santykis	PG kiekis (g)	Polimerų mišinio ir PG santykis
1.	1:3	0,025	4:1
2.	1:3	0,033	3:1
3.	1:3	0,05	2:1
4.	1:3	0,1	1:1
5.	1:3	0,2	1:2
6.	1:3	0,3	1:3
7.	1:3	0,4	1:4
8.	1:3	0,5	1:5
9.	1:3	1	1:10
10.	1:3	1,5	1:15
11.	1:3	2	1:20
12.	1:3	2,5	1:25

3.3. Polimerinių plėvelių džiūvimo trukmės tyrimas

Polimerinių plėvelių džiovinimo trukmė gamyboje yra svarbi, užtikrinat greitą gamybos procesą. Suformuotų polimerinių plėvelių tekstūrai ir savybėms didelę įtaką daro džiūvimo eiga. Įvairūs polimerinių plėvelių fazių atsiskyrimai arba netolygumai gali atsirasti dėl netinkamų polimerų pasirinkimo ar netinkamų džiovinimo sąlygų [7]. Tyrimo metu nustatyta (8 pav.), kad polimerinių plėvelių masė džiovinat 40 °C temperatūroje, po pradinio supilto polimerinio tirpalo kiekio $10,068 \pm 0,005$ g garuojant tirpikliui, masė nuo 30–60 min greitai mažėja, po 30 min polimerinių plėvelių masė sumažėja iki $8,922 \pm 0,004$ g, po 60 min masė yra $7,761 \pm 0,003$ g, po 90 min $7,284 \pm 0,002$ g, po 120 min $7,138 \pm 0,002$ g. Apibendrinat gautus rezultatus, nustatyta, kad greičiausias masės kitimas polimerinių plėvelių vyksta nuo 30–60 min, o lėčiausias po 90 ir 120 min. Tyrimo metu nustatyta, kad polimerinių plėvelių džiūvimo procesas nėra greitas. Didžiausias polimerinės plėvelės masės pokytis nustatytas tik po 24 valandų. Vidutinė polimerinių plėvelių masė po 24 valandų yra $1,577 \pm 0,003$ g.

Moksliniame straipsnyje taip pat teigiama, kad polimerinių plėvelių džiūvimo pradžioje intensyviai garuojant tirpikliui, masė labai greitai mažėja, o vėliau masė mažėja lėčiau dėl sumažėjusio vandens garų difuzijos koeficiento [52].

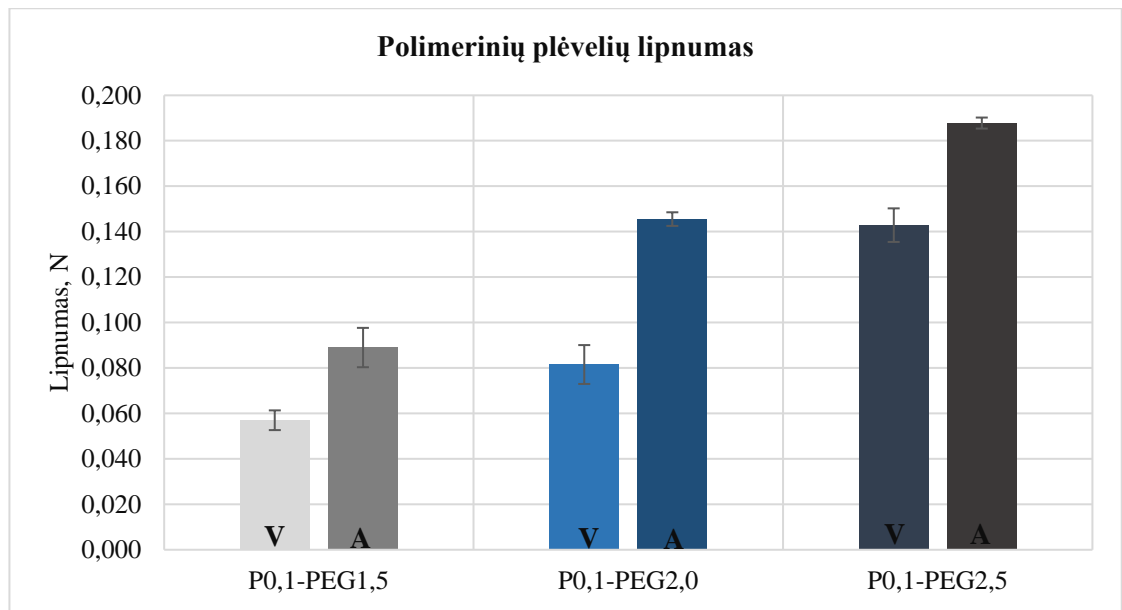


8 pav. Polimerinių plėvelių džiūvimo rezultatai

Analizuojant pradinio polimerinio tirpalo masę su masės sumažėjimu tam tikrais laiko intervalais, nustatyti statistiškai reikšmingai skirtumai ($p < 0,05$).

3.4. Polimerinių plėvelių lipnumo tyrimai

Po dviejų eksperimentinių plastifikatoriaus atrankų polimerinių plėvelių mechaninės savybės įvertintos pagal formuojamų plėvelių lipnumą. Tyrimo metu nustatyti polimerinių plėvelių lipnumai su pirmuoju, po plastifikatoriaus atrankos metu pasirinktu PEG, į kurio sudėtį buvo įterpta nuo 1,5–2,5 g (9 pav.). Lipnumo tyrimo metu, nustatytas polimerinių plėvelių P0,1-PEG1,5 viršutinis lipnumas siekė $0,057 \pm 0,004$ N, apatinis $0,089 \pm 0,009$ N. Polimerinių plėvelių P0,1-PEG2,0 viršutinis lipnumas siekė $0,082 \pm 0,009$ N, apatinis $0,146 \pm 0,003$ N. O polimerinių plėvelių P0,1-PEG2,5 lipnumas padidėjo, nustatytas viršutinis lipnumas siekė $0,143 \pm 0,007$ N, o apatinis $0,188 \pm 0,002$ N. Didžiausias polimerinių plėvelių viršutinis ir apatinis lipnumas nustatytas polimerinių plėvelių P0,1-PEG2,5 su didžiausiu PEG kiekiu, mažiausias polimerinių plėvelių P0,1-PEG1,5. Iš gautų rezultatų galima daryti išvadą, kad didėjant PEG kiekiui padidėjo ir polimerinių plėvelių lipnumas.

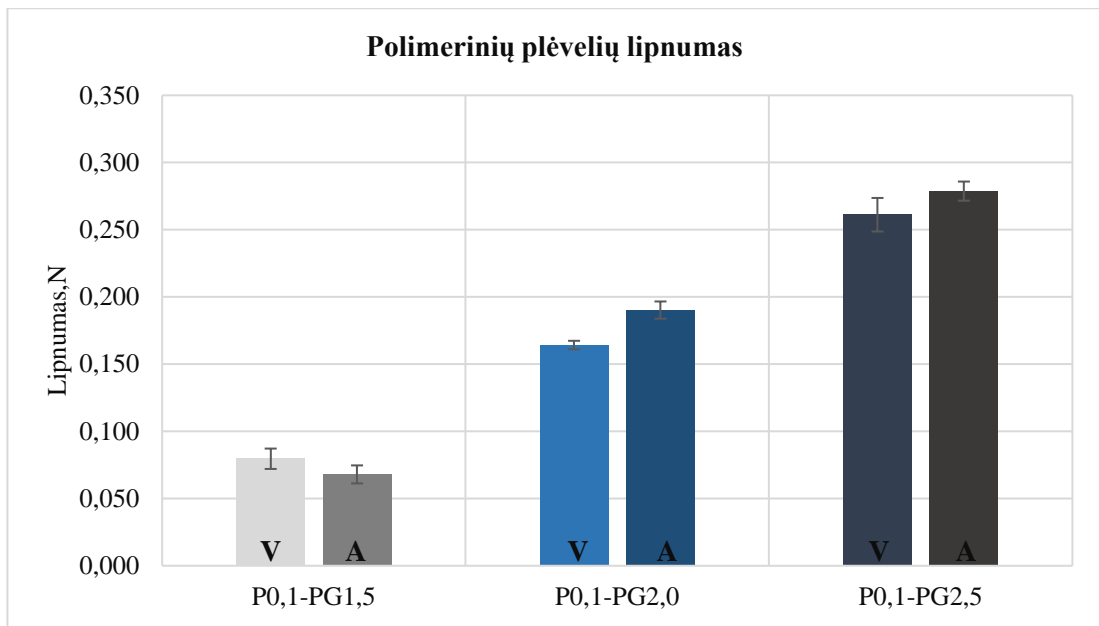


9 pav. Lipnumo rezultatai su PEG * P – bendras polimerų kiekis g, PEG – polietilenglikolio kiekis g, V – raide žymimas polimerinių plėvelių viršutinis lipnumas, A – apatinis lipnumas

Analizuojant visų polimerinių plėvelių su skirtingais PEG kiekiais viršutinį ir apatinį lipnumą, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp visų polimerinių plėvelių ($p < 0,05$).

Tyrimo metu lipnumas nustatomas ir polimerinėms plėvelėms į kurių sudėtį buvo įterptas PG. Tyrimo rezultatai pateikiami (10 pav.) Nustatyta, kad polimerinių plėvelių P0,1-PG1,5 viršutinis lipnumas yra $0,080 \pm 0,008$ N, apatinis $0,068 \pm 0,007$ N. Polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 viršutinis lipnumas yra $0,164 \pm 0,003$ N, o apatinis $0,190 \pm 0,006$ N. Polimerinių plėvelių P0,1-PG2,5 viršutinis lipnumas siekė $0,261 \pm 0,012$, o apatinis $0,279 \pm 0,007$ N. Formuojant polimerines plėveles iš 1,5 g PG lipnumas nustatytas nedidelis, tačiau padidinus PG kiekį nuo 1,5– 2,5 g, gerokai padidėjo ir lipnumas. Kai į formuojamų plėvelių P0,1-PG2,5 sudėtį buvo įterpiamas 2,5 g PG, prieš lipnumo tyrimus pastebėta, jog ši lengvai deformuodavosi, plyšdavo. Iš šių pastebėjimų ir rezultatų padaryta išvada, kad nors lipnumo reikšmės gaunamos didelės, nei su kitais naudotais plastifikatoriaus kiekiais, tačiau tai yra per didelis kiekis formuojamos plėvelėms, nes ši suteikus per didelį elastingumą nebus mechaniškai tvirta dengiant ant MA pagrindo, dėl lengvo plyšimo. Iš gautų rezultatų galima teigti, jog naudojam bendram polimerų 0,1 g kiekiui, PG ribos turėtų būti nuo 1,5–2 g. 2 g kiekis labiausiai padidino polimerinės plėvelės elastingumą, suteikė šiek tiek lipnumo savybių.

Mokslininkų publikuotame straipsnyje, taip pat teigiama, kad polimerinėse plėvelėse naudojamas plastifikatorius, padidina plėvelių elastingumą [113].



10 pav. Lipnumo rezultatai su PG * P – bendras polimerų kiekis g, PG – propilenglikolio kiekis g, V – raide žymimas polimerinių plėvelių viršutinis lipnumas, A – apatinis lipnumas

Analizuojant visų polimerinių plėvelių su skirtingais PG kiekiais viršutinį ir apatinį lipnumą, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai ($p < 0,05$).

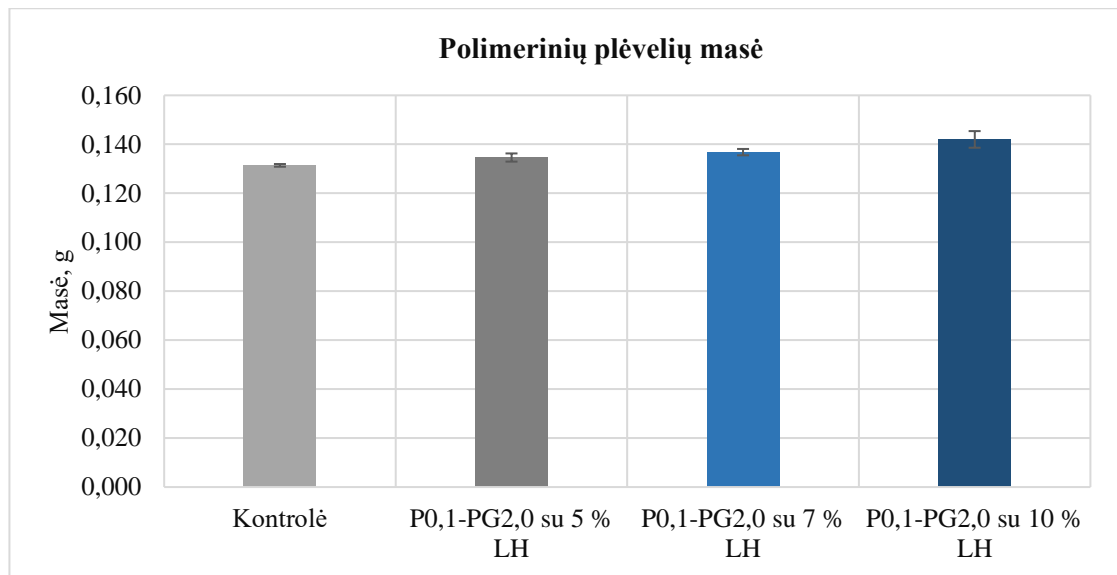
3.5. Eksperimentinių polimerinių plėvelių ir plastifikatoriaus rezultatų apibendrinimas

Į sumodeliuotų polimerinių plėvelių sudėtį įterpus du skirtingus plastifikatorius: PEG ir PG, nustatyta, kad polimerinėms plėvelėms naudojamas PEG suteikė pernelyg mažą elastingumą, nors ir buvo didinamas plastifikatoriaus iki didžiausio 2,5 g kiekio. Polimerinės plėvelės buvo matinės išvaizdos, po mechaninių savybių įvertinimo PEG viršutinis ir apatinis lipnumas su 2,0 g kiekiu siekė tik 0,082–0,146 N, palyginus su į polimerinėmis plėvelėmis įterptu tokiu pat PG kiekiu, nustatytas gerokai didesnis viršutinis ir apatinis lipnumas 0,164–0,190 N. Taip pat po PG įterpimo polimerinės plėvelės buvo gerokai elastingesnės, skaidrios išvaizdos. Todėl tolimesniems tyrimams nuspręsta toliau naudoti 2 g PG, nes šis plastifikatorius suteikė plėvelėms norimą elastingumą.

4. Polimerinių plėvelių fizikinių – cheminių, mechaninių savybių tyrimai

Polimerinių plėvelių masės nustatymas

Kontrolinių plėvelių be LH centrinių mėginių ($1,77 \text{ cm}^2$ pločio) nustatyta vidutinė buvo $0,131 \pm 0,001$ g. Polimerinių plėvelių centrinių mėginių masės nustatymo rezultatai pateikiami (11 pav.). Polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 % LH masė yra $0,135 \pm 0,002$ g, P0,1-PG2,0 su 7 % LH masė $0,137 \pm 0,001$ g, o polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 10 % LH masė yra $0,142 \pm 0,003$ g. Tyrimo metu nustatyta, kad didėjant LH kiekiui, padidėjo ir polimerinių plėvelių storis.

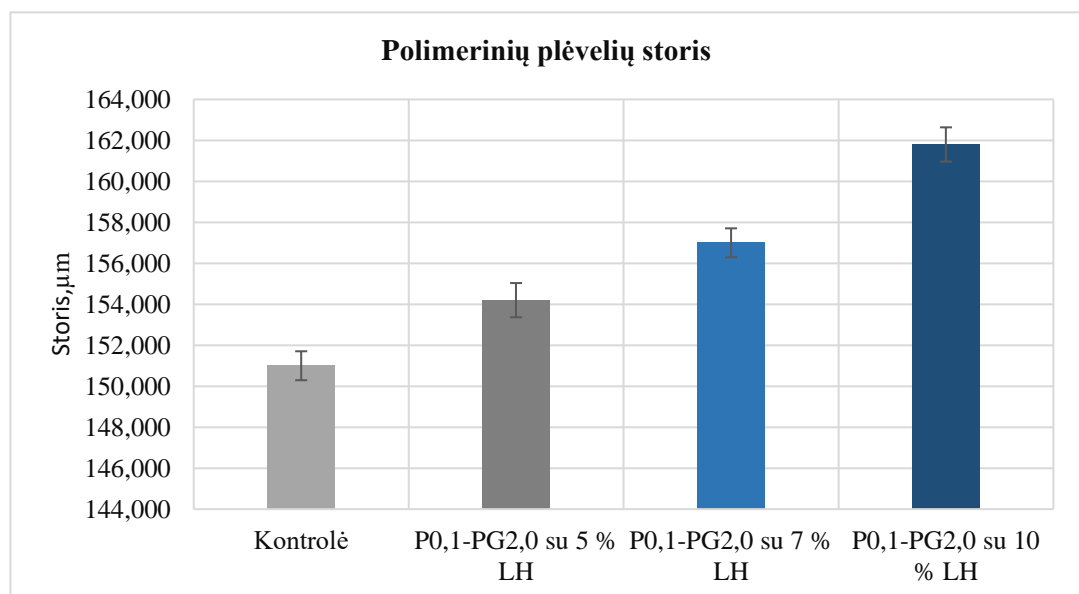


11 pav. Masės rezultatai * P – bendras polimerų kiekis g, PG – propilenglikolio kiekis g, LH – lidokaino hidrochloridas skirtingų koncentracijų, %, kontrolė – P0,1-PG2,0 be LH

Analizuojant kontrolinių polimerinių plėvelių centrinių mėginių mases ir polimerinių plėvelių su skirtingų koncentracijų LH, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai ($p < 0,05$).

Storio nustatymas

Po storio rezultatų, kurie pateikiami (12 pav.) nustatyta, kad įterpus skirtingų koncentracijų LH, padidėja centrinių ($1,77 \text{ cm}^2$ ploto) polimerinių plėvelių storis. Kontrolinių mėginių be LH vidutinis storis yra $151,000 \pm 0,707 \mu\text{m}$. Polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 % LH vidutinis storis yra $154,200 \mu\text{m} \pm 0,837 \mu\text{m}$, P0,1-PG2,0 su 7 % LH storis $157,000 \pm 0,707 \mu\text{m}$, o P0,1-PG2,0 su 10 % yra $161,800 \mu\text{m} \pm 0,837 \mu\text{m}$. Panašūs rezultatai pateikiami ir moksliniame straipsnyje, kuriame į polimerines plėveles įterpus LH, gaunamos labai panašios storio reikšmės, o nedideli storių skirtumai užtikrina pagamintų polimerinių plėvelių vienodumą [132].

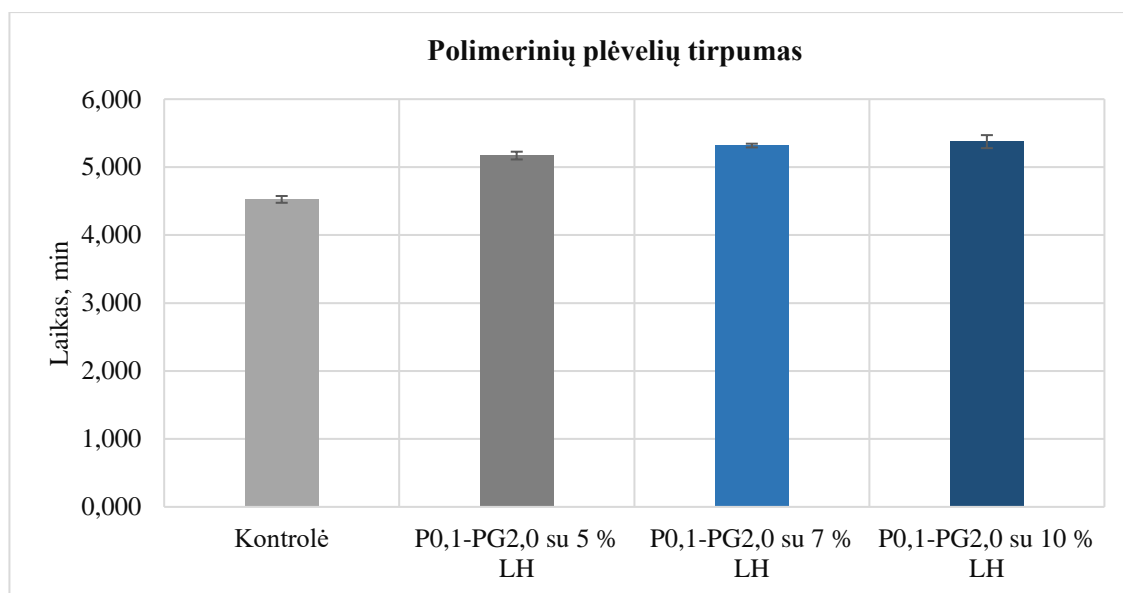


12 pav. Storio rezultatai * P – bendras polimerų kiekis g, PG – propilenglikolio kiekis g, LH – lidokaino hidrochloridas skirtingų koncentracijų, %, kontrolė – P0,1-PG2,0 be LH

Analizuojant kontrolinių centrinių mėginių ir polimerinių plėvelių su LH storius, nustatyti skirtumai statistiškai reikšmingai skiriasi ($p < 0,05$).

Tirpumo nustatymas

Po polimerinių plėvelių tyrimų (13 pav.), nustatyta, kad kontrolinės polimerinės plėvelės be LH tirpintos 32 °C temperatūroje ištirpsta per $4,525 \pm 0,050$ min, o polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 % LH vidutinė tirpumo trukmė yra $5,170 \pm 0,057$ min, polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 7 % LH yra $5,318 \pm 0,028$ min ir P0,1-PG2,0 su 10 % LH yra $5,375 \pm 0,096$ min. Ilgiausia tirpumo trukmė nustatyta polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 10 % LH, o trumpiausia, polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 %. Polimerinės plėvelės praranda savo pradinę struktūrą, atpalaiduodamos LH per ganėtinai trumpą laiką, nors ir padidėja vaistinės medžiagos kiekis. Panašūs tirpumo rezultatai pateikiami ir mokslininkų straipsnyje, kuriame polimerinės plėvelės iš PVA ir KMC Na ir LH ištirpsta per 10 min. Tirpumo rezultatai parodo polimerinių plėvelių gebėjimą greitai patekus ant odos, jei ši drėgna sugerti skysčius ir atpalaiduoti iš savo sudėties vaistinę medžiagą [154].



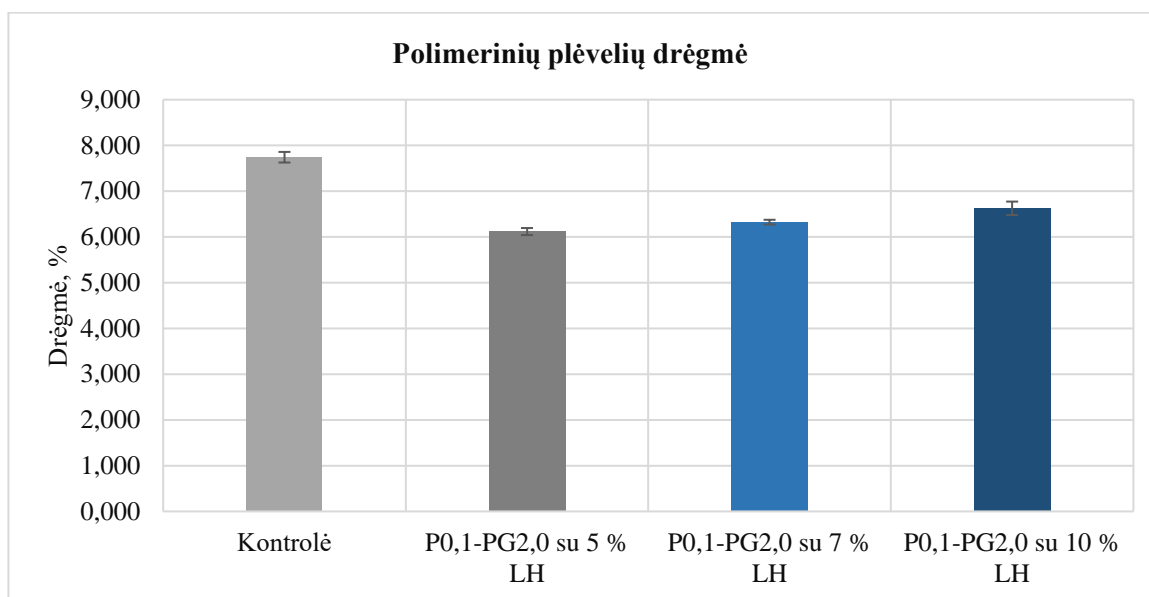
13 pav. Tirpumo rezultatai * P – bendras polimerų kiekis g, PG – propilenglikolio kiekis g, LH – lidokaino hidrokloridas skirtingų koncentracijų, %, kontrolė – P0,1-PG2,0 be LH

Analizuojant kontrolinių ir centrinių polimerinių plėvelių tirpumo laiką 32 °C temperatūroje su skirtingų koncentracijų LH, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai ($p < 0,05$).

Drėgmės nustatymas

Po drėgmės rezultatų (14 pav.) nustatyta, kad į polimerines plėveles įterpus LH likutinė drėgmė polimerinėse plėvelėse sumažėja. Kontrolinių polimerinių plėvelių be LH vidutinė likutinė drėgmė yra $7,742 \pm 0,116$ %. Polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 % LH likutinė drėgmė $6,118 \pm 0,077$ %, P0,1-PG2,0 su 7 % LH $6,323 \pm 0,052$ %, o polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 10 % LH likutinė drėgmė yra $6,626 \pm 0,147$ %. Apibendrinat gautus rezultatus, nustatyti didžiausi drėgmės sumažėjimai, lyginat su kontrole polimerinėse plėvelėse P0,1-PG2,0 su 5 % LH ir P0,1-PG2,0 su 7 % LH. Lyginat su kontrolės drėgme, šių drėgmė sumažėjo 1,27 ir 1,22 karto. Mažiausias likutinės drėgmės sumažėjimas, nustatytas polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 10 % LH. Moksliniame

straipsnyje nustatyta, kad didesnė likutinė drėgmė polimerinėse plėvelėse pagreitina LH atsipalaidavimą [26].

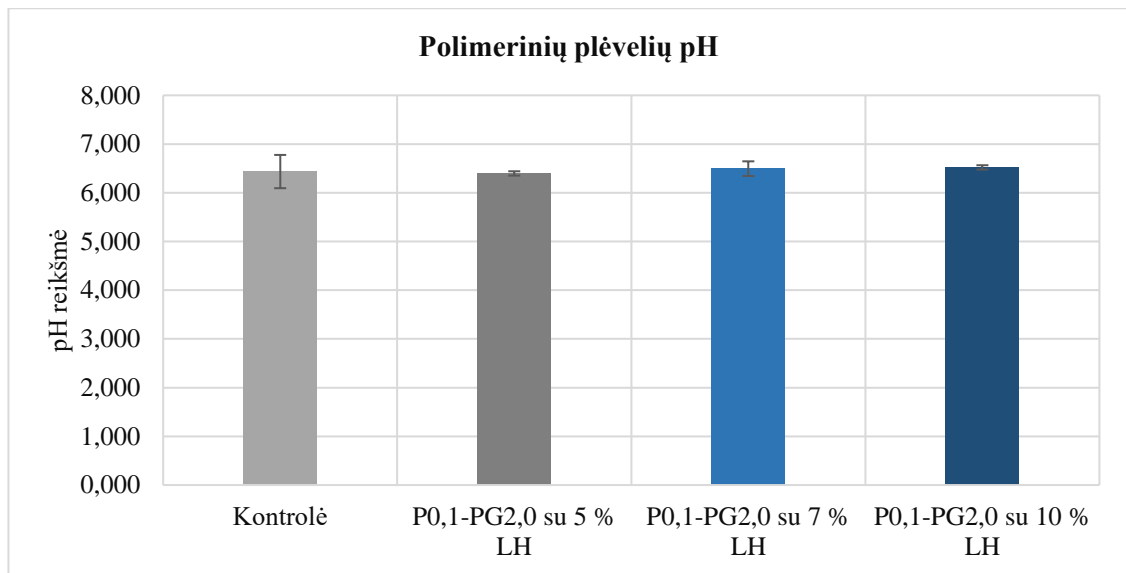


14 pav. Drėgmės rezultatai * P – bendras polimerų kiekis g, PG – propilenglikolio kiekis, g, LH – lidokaino hidrochloridas skirtingų koncentracijų, %, kontrolė – P0,1-PG2,0 be LH

Analizuojant kontrolinių polimerinių plėvelių be LH drėgmę ir polimerinių plėvelių su LH, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp visų polimerinių plėvelių ($p < 0,05$).

pH reikšmės nustatymas

Tyrimo metu nustatyta kontrolinių polimerinių plėvelių be LH pH vidutinė reikšmė yra $6,436 \pm 0,342$ (15 pav.). Polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 % LH pH reikšmė yra $6,397 \pm 0,044$ pH, P0,1-PG2,0 su 7 % LH pH reikšmė $6,494 \pm 0,151$, P0,1-PG2,0 su 10 % LH pH reikšmė yra $6,521 \pm 0,045$. Polimerinių plėvelių stipriai šarminės arba rūgštinės pH reikšmės neigiamai veikti odos paviršių. Optimalus pH preparatų, kurie patenka ant odos yra nuo 6–9 pH. Tinkama pH nesukelia dirginimo, alerginių reakcijų ant odos [71]. Šiuo atveju visų polimerinių plėvelių su LH pH reikšmės yra tinkamos naudojimui ant odos, nes nesukels neigiamų reakcijų.

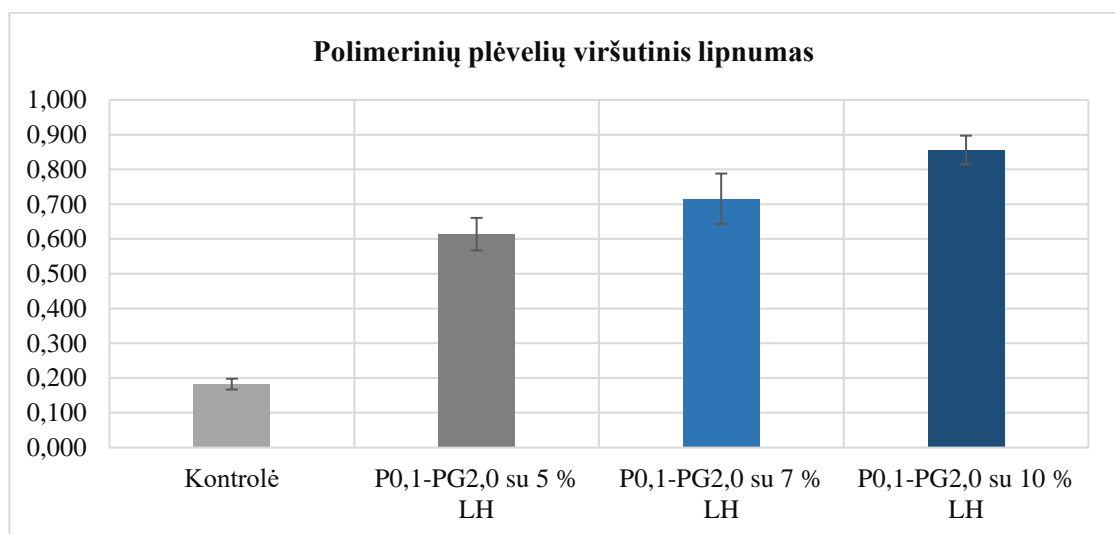


15 pav. pH reikšmių rezultatai * P – bendras polimerų kiekis g, PG – propilenglikolio kiekis, g, LH – lidokaino hidrochloridas skirtingų koncentracijų, %, kontrolė – P0,1-PG2,0 be LH

Analizuojant kontrolinių polimerinių plėvelių pH reikšmes ir polimerinių plėvelių su LH, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai ($p < 0,05$).

Lipnumo nustatymas

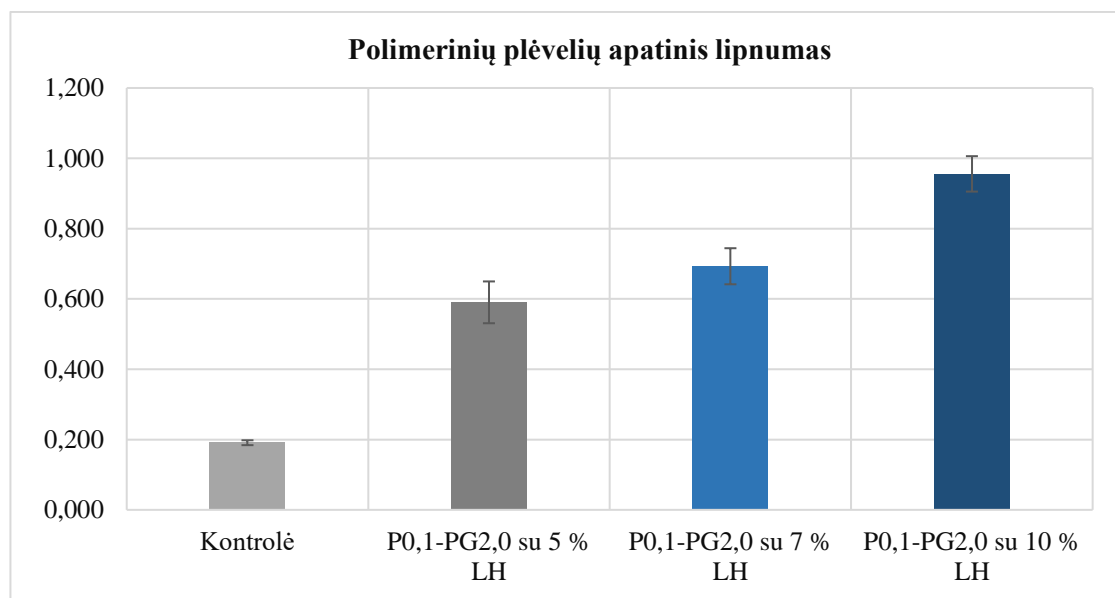
Po lipnumo rezultatų (16 pav.) nustatytas kontrolinių polimerinių plėvelių viršutinis lipnumas siekė $0,183 \pm 0,016$ N. Polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 % LH viršutinis plėvelės lipnumas buvo $0,614 \pm 0,047$ N, polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 7 % LH siekė $0,715 \pm 0,073$ N, o polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 10 % LH yra $0,856 \pm 0,041$ N. Didžiausias viršutinis lipnumas nustatytas polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 10 % LH, mažiausias P0,1-PG2,0 su 5 % LH. Apibendrinat gautus rezultatus, galima, sakyti, kad polimerinių plėvelių lipnumas didėjo, didėjant LH koncentracijai. Panašūs rezultatai nustatyti ir moksliniame straipsnyje, kuriame polimerinių plėvelių lipnumas padidėjo, priklausomai nuo vaistinės medžiagos kiekio [129].



16 pav. Polimerinių plėvelių viršutinio lipnumo rezultatai * P – bendras polimerų kiekis g, PG – propilenglikolio kiekis g, LH – lidokaino hidrochloridas skirtingų koncentracijų, %, kontrolė – P0,1-PG2,0 be LH

Analizuojant kontrolinių polimerinių plėvelių viršutinius lipnumus ir polimerinių plėvelių su LH, nustatyti statistiškai reikšmingai skirtumai ($p < 0,05$).

Analizuojant kontrolinių polimerinių plėvelių apatinį lipumą, šis siekė $0,191 \pm 0,007$ N. (17 pav.). Polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 % LH apatinis lipnumas siekė $0,590 \pm 0,059$ N, P0,1-PG2,0 su 7 % LH apatinis lipnumas buvo $0,693 \pm 0,051$ N, o polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 10 % LH apatinis lipnumas buvo $0,956 \pm 0,050$ N. Didžiausias apatinis polimerinių plėvelių lipnumas nustatytas P0,1-PG2,0 su 10 % LH, mažiausias P0,1-PG2,0 su 5 % LH.

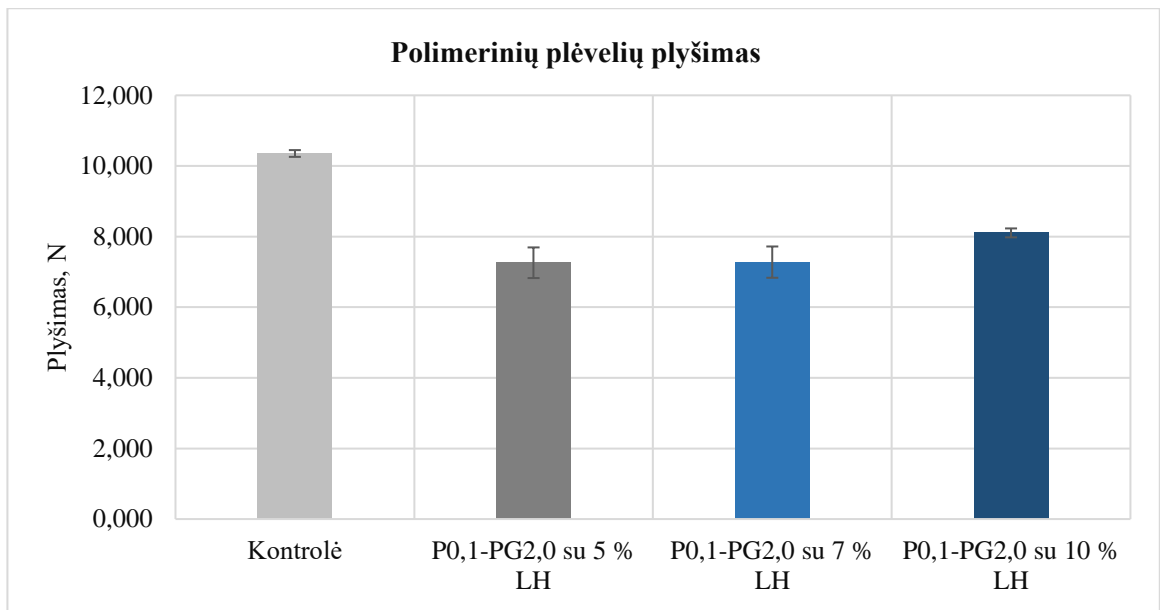


17 pav. Polimerinių plėvelių apatinio lipnumo rezultatai * P – bendras polimerų kiekis g, PG – propilenglikolio kiekis, g, LH – lidokaino hidrokloridas skirtingų koncentracijų %, kontrolė – P0,1-PG2,0 be LH

Analizuojant kontrolinių polimerinių plėvelių apatinius lipnumus ir polimerinių plėvelių su LH, nustatyti statistiškai reikšmingai skirtumai ($p < 0,05$).

Plyšimo jėgos nustatymas

Polimerinių plėvelių plyšimo tyrime (18 pav.) nustatyta kontrolinių polimerinių plėvelių plyšimo jėga yra $10,353 \pm 0,096$ N. Polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 % LH plyšimo jėga yra $7,259 \pm 0,434$ N, polimerinės plėvelės P0,1-PG2,0 su 7 % LH yra $7,277 \pm 0,443$ N, P0,1-PG2,0 su 10 % LH yra $8,105 \pm 0,127$ N. Analizuojant rezultatus nustatyta, kad į polimerinių plėvelių sudėtį įterpus skirtingų koncentracijų LH plyšimo jėgos sumažėja. Vertinat gautus rezultatus nustatyta, kad polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 % LH ir P0,1-PG2,0 su 7 % LH, plyšimo jėgos, lyginat su kontrole sumažėjusios 1,43 ir 1,42 karto. Mažiausiai sumažėjusi plyšimo jėga polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 10 % LH, lyginat su kontrole, plyšimo jėga sumažėjusi tik 1,28 karto. Mokslinėje literatūroje taip pat aprašoma sumažėjusi plyšimo jėga po vaistinių medžiagų įterpimo į polimerinės plėvelės [143].

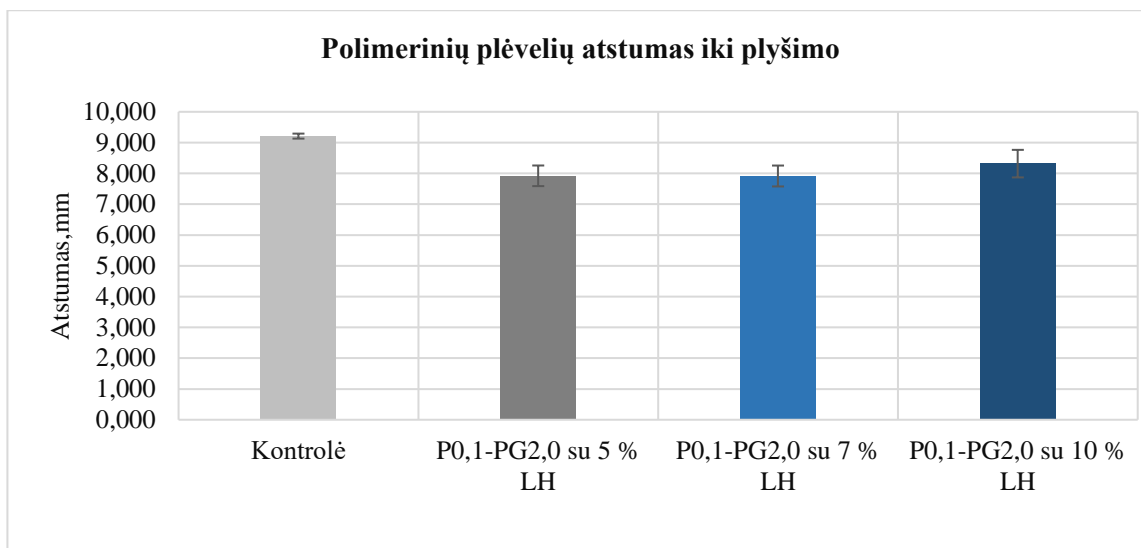


18 pav. Plyšimo rezultatai * P – bendras polimerų kiekis g, PG – propilenglikolio kiekis, g, LH – lidokaino hidrochloridas skirtingų koncentracijų, %, kontrolė – P0,1-PG2,0 be LH

Analizuojant kontrolinių polimerinių plėvelių ir plėvelių su LH plyšimo jėgą, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp visų polimerinių plėvelių, didėjant LH koncentracijai ($p < 0,05$).

Atstumo iki plyšimo nustatymas

Tyrimo metu atstumas iki plyšimo (19 pav.) kontrolinių mėginių be LH buvo $9,211 \pm 0,081$ mm. Polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 % LH nustatytas atstumas iki plyšimo yra $7,922 \pm 0,335$ mm, polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 7 % LH atstumas iki plyšimo siekė $7,916 \pm 0,339$ mm ir polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 10 % LH atstumas iki plyšimo $8,317 \pm 0,447$ mm. Iš šių gautų rezultatų nustatytas mažiausias atstumo iki plyšimo sumažėjimas polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 10 % LH, lyginat su kontrole atstumas iki plyšimo sumažėjęs 1,11 karto. Polimerinių plėvelių P0,1-PG2,0 su 5 % LH ir P0,1-PG2,0 su 7 % LH sumažėję atstumai 1,16 karto. Gauti rezultatai, rodo, kad į polimerinių plėvelių sudėtį įterpus LH, atstumas iki plyšimo sumažėja. Mokslinėje publikacijoje taip pat nustatyta, kad po vaistinės medžiagos įterpimo į polimerinės plėvelės atstumas iki plyšimo reikšmingai sumažėja [132].



19 pav. Atstumo iki plyšimo nustatymo rezultatai * P – bendras polimerų kiekis g, PG – propilenglikolio kiekis, g, LH – lidokaino hidrochloridas skirtingų koncentracijų, %, kontrolė – P0,1-PG2,0 be LH

Analizuojant kontrolinių polimerinių plėvelių ir plėvelių su LH atstumus iki plyšimo, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai ($p < 0,05$).

4.1. Plėvelių su lidokaino hidrochloridu pasirinkimo apibendrinimas dengimui ant mikroadatų

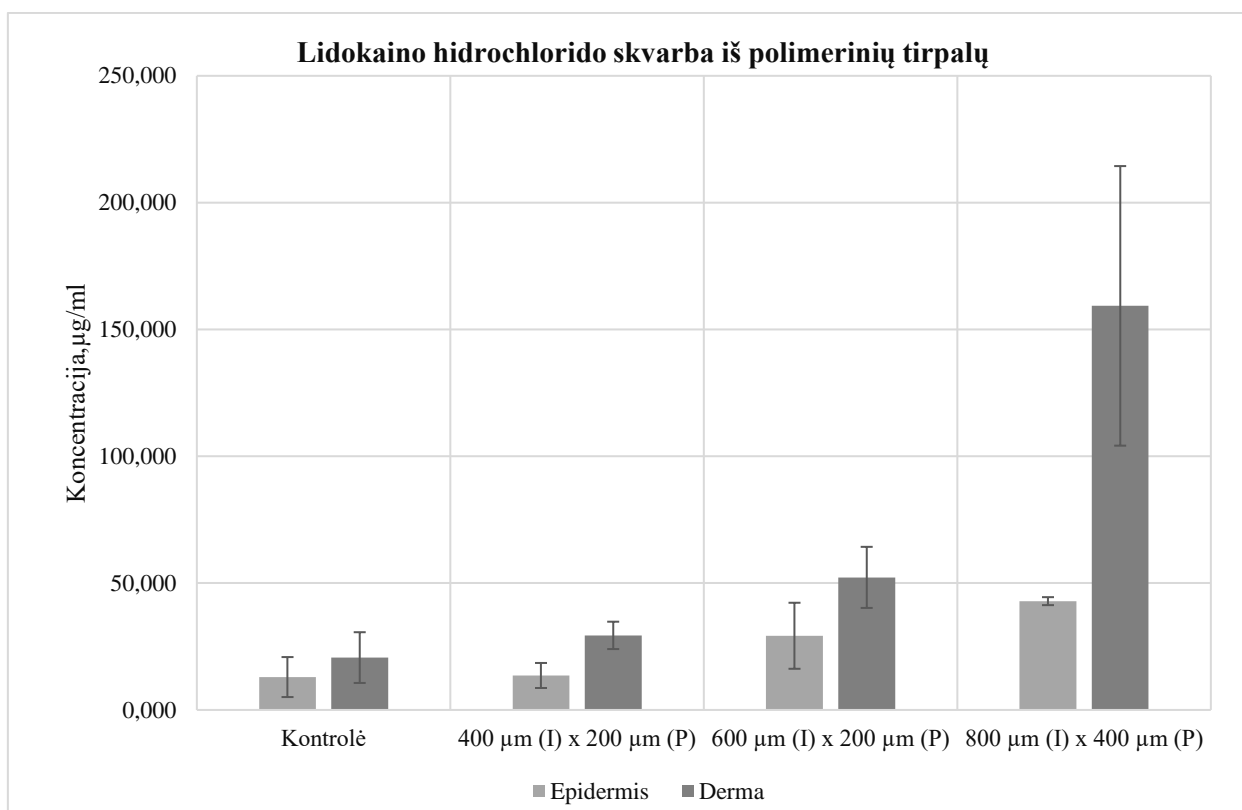
Po ištirtų fizikinių – cheminių ir mechaninių savybių polimerinių plėvelių su skirtingų koncentracijų LH, pasirinkta polimerinė plėvelė P0,1-PG2,0 su 10 % LH, kuri tolimesniame tyrime dengiama ant atsirinktų MA. Polimerinė plėvelė pasirinkta pagal šiuos parametrus: didžiausią viršutinį ($0,856 \pm 0,041$ N) ir apatinį ($0,956 \pm 0,050$ N) lipnumą, likutinę drėgmę ($6,626 \pm 0,147$ %), plyšimo jėgą ($8,105 \pm 0,127$ N) ir atstumą iki plyšimo ($8,317 \pm 0,447$ mm).

5. Lidokaino hidrochlorido skvarbos iš polimerinių tirpalų į odą (*ex vivo*) tyrimas

Po 4 valandų trukusio LH skvarbos į odą (*ex vivo*) tyrimo (20 pav.) nustatyta, kad LH kaupiasi tiek nepažeistame tiek pažeistame epidermio sluoksnyje. Nepažeistos odos (kontrolės) epidermyje LH susikaupė $12,959 \pm 7,882$ $\mu\text{g/ml}$, skvarba iki dermos siekė $20,642 \pm 9,999$ $\mu\text{g/ml}$. Mokslininkų publikacijoje teigiama, kad vaistinės medžiagos skvarba į odą priklauso nuo molekulių n-oktanolio/vandens pasiskirstymo koeficiento logP. LH yra vidutinio lipofiliškumo molekulė, kurios logP = 2,84, todėl LH dalis molekulių yra linkusi kauptis epidermio sluoksnyje dėl struktūroje esančių lipofilinių dalių [130].

Tyrimų metu nustatyta didžiausia LH skvarba į odą, sukeltą pažaidą epidermio sluoksnyje su $800 \mu\text{m}$ (I) x $400 \mu\text{m}$ (P) MA. LH epidermyje susikaupė $42,892 \pm 1,576$ $\mu\text{g/ml}$, skvarba į dermą siekė $159,307 \pm 55,112$ $\mu\text{g/ml}$. Tai didžiausias nustatytas kiekis, lyginant su LH susikaupimu epidermyje ir skvarba iki dermos pažeidus odą su $400 \mu\text{m}$ (I) x $200 \mu\text{m}$ (P) MA. Palyginus LH kaupimosi ir skvarbos į dermą rezultatus su $400 \mu\text{m}$ (I) x $200 \mu\text{m}$ (P) MA rezultatais, epidermyje LH susikaupė 3,16 karto mažiau, o skvarba iki dermos padidėjo 5,42 karto. Taip pat palyginus LH kaupimosi ir skvarbos rezultatus su $600 \mu\text{m}$ (I) x $200 \mu\text{m}$ (P) MA epidermyje LH susikaupė 1,47 karto mažiau, o skvarba iki dermos padidėjo 3,05 karto.

Panaudojus 600 μm (I) x 200 μm (P) MA, taip pat nustatytas mažesnis LH kaupimasis epidermyje ir didesnė LH skvarba į dermą. Epidermyje LH susikauptė $29,241 \pm 13,017 \mu\text{g/ml}$, skvarba į dermą siekė $52,257 \pm 12,040 \mu\text{g/ml}$. Palyginus skvarbos rezultatus su 400 μm (I) x 200 μm (P) MA rezultatais. Epidermyje LH susikauptė 2,15 karto mažiau, skvarba iki dermos padidėjo 1,78 karto. Panašūs rezultatai pateikiami ir moksliniame straipsnyje, kuriame didžiausia vaistinės medžiagos skvarba nustatyta panaudojus 600–800 μm ilgio, nei panaudojus mažesnio ilgio MA [81].



20 pav. LH skvarbos į odą iš polimerinių tirpalų rezultatai *I – raidė žymimas MA ilgis μm , P – plotis prie pagrindo μm , kontrolė – nepažeista MA oda

Analizuojant LH skvarbą į odą iš nepažeistos odos (kontrolės) ir pažeistos 800 μm (I) x 400 μm (P) ir 600 μm (I) x 200 μm (P) MA odos, nustatyti skirtumai statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p < 0,05$). LH skvarba statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp nepažeistos odos (kontrolės) ir 400 μm (I) x 200 μm (P) MA ($p > 0,05$). LH skvarbai iš polimerinių tirpalų įtakos turėjo MA ilgis.

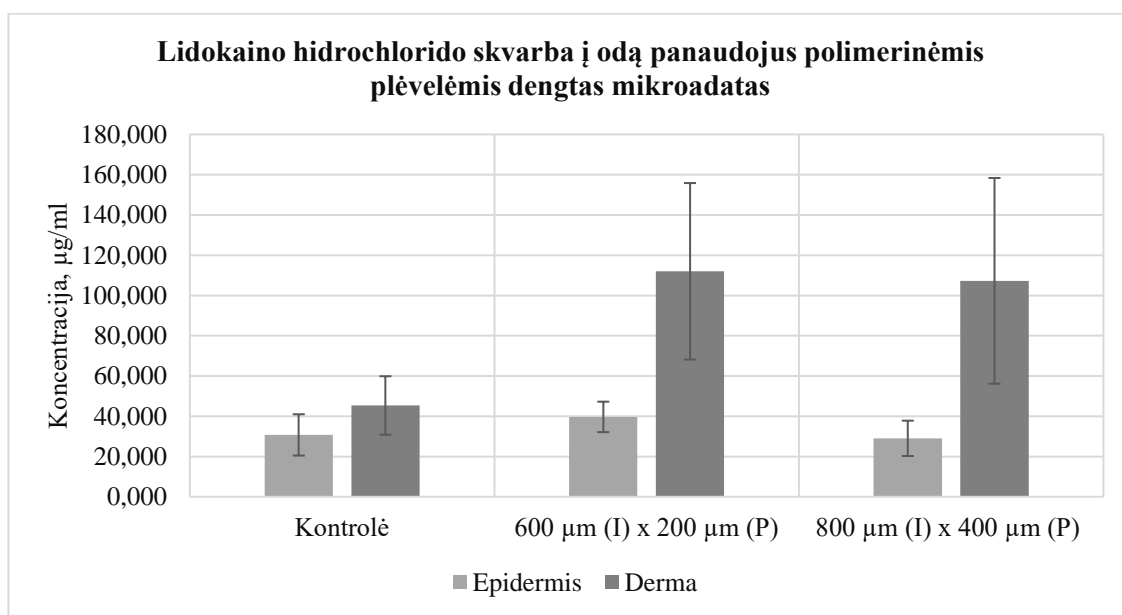
Tolimesniame tyrime įvertinus LH skvarbą panaudojus skirtingų ilgių MA, didžiausia LH skvarba nustatyta panaudojus dvi skirtingas MA: 800 μm (I) x 400 μm (P) ir 600 μm (I) x 200 μm (P) MA. Įvertinus šių MA didesnę poveikį LH skvarbai, nei panaudojus 400 μm (I) x 200 μm (P) MA. Šios MA pasirinktos dengimui polimerinėmis plėvelėmis.

5.1. Lidokaino hidrochlorido skvarbos į odą (*ex vivo*) panaudojus dengtas mikrodatas tyrimas

Po 24 valandų trukusio LH skvarbos į odą (*ex vivo*) tyrimo panaudojus polimerinėmis plėvelėmis dengtas MA (21 pav.). Nepažeistos odos (kontrolės) epidermyje LH susikauptė $30,733 \pm 10,255 \mu\text{g/ml}$, skvarba į dermą siekė $45,354 \pm 14,522 \mu\text{g/ml}$. Pažeistos odos epideminiam sluoksnyje panaudojus 600 μm (I) x 200 μm (P) MA, LH susikauptė $39,677 \pm 7,567 \mu\text{g/ml}$, skvarba į dermą siekė

112,007 ± 43,841 µg/ml. Pažeidus odą 800 µm (I) x 400 µm (P) MA epidermyje LH susikaupė 29,036 ± 8,783 µg/ml, skvarba iki dermos siekė 107,265 ± 51,091 µg/ml. Mažiausias LH susikaupimas epidermyje ir didžiausia LH skvarba į dermą nustatyta, panaudojus 600 µm (I) x 200 µm (P) MA. Lyginat LH susikaupimo epidermyje ir skvarbos iki dermos rezultatus su 800 µm (I) x 400 µm (P) MA rezultatais, LH epidermyje susikaupė 1,37 karto mažiau, o skvarba iki dermos padidėjo 1,04 karto.

Gauti rezultatai rodo, kad LH skvarbai į odą MA skirtingas ilgis įtakos neturėjo. Palyginus gautus rezultatais su mokslininkų publikacijoje pateiktais rezultatais, nustatyta, kad vaistinės medžiagos skvarbai statistiškai reikšmingos įtakos neturi 600 µm ir 800 µm MA ilgis. Sukeliant pažeidus odoje su 600 µm ir 800 µm ilgio MA vaistinės medžiagos nustatyti kiekiai dermos sluoksnyje yra labai panašūs. Ilgesnis MA ilgis 600 ar 800 µm MA, neparodo gerokai didesnės vaistinės medžiagos skvarbos į dermą [150].



21 pav. LH skvarbos rezultatai panaudojus polimerinėmis plėvelėmis dengtas MA *I – MA ilgis, µm, P – plotis prie pagrindo µm, kontrolė – nepažeista MA oda

Analizuojant LH skvarbą tarp nepažeistos odos (kontrolės) ir pažeistos polimerinėmis plėvelėmis dengtų 600 µm (I) x 200 µm (P) MA ir 800 µm (I) x 400 µm (P) MA, nustatyti skirtumai statistiškai reikšmingi nesiskyrė ($p > 0,05$). LH skvarbai įtakos neturėjo skirtingas MA ilgis, tačiau padidėjusią lidokaino hidrochlorido skvarbą iki dermos lėmė epiderminio sluoksnio pažeidimas.

6. Rezultatų aptarimas ir apibendrinimas

Polimerinės plėvelės susiformuotos iš PVA ir KMC Na 1:3 santykiu. Į polimerinių plėvelių sudėtį įterptas PG 1:20. Polimerinės plėvelės atsirinktos pagal polimerų gebėjimą suformuoti polimerines plėveles, vizualinę išvaizdą, viršutinį ir apatinį lipnumą, elastingumą. Į polimerinės plėvelės sudėtį įterptas PEG suteikė mažą elastingumą, formavo vizualiai matinės išvaizdos polimerines plėveles, kurios gamyboje nebūtų priimtinos vartotojui. Įvertinus lipnumą šios taip pat nepasižymėjo lipnumu, tinkamu tokias polimerines plėveles dengti ant MA, nes neturėtų gero sukibimo su oda bei MA. Į polimerinių plėvelių sudėtį įterptas PG skirtingai nei PEG, formavo polimerines plėveles skaidrias ir elastingas. Suformuotoms polimerinėms plėvelėms optimaliausias plastifikatoriaus kiekis buvo 2 g, nes padidintas 0,5 karto kiekis polimerinės plėvelėms suteikė per didelį elastingumą, dėl ko šios mechaniškai buvo netvirtos. Sumodeliuotos polimerinės plėvelės ($21,13 \text{ cm}^2$) plote įterpta 10 % (100 mg) LH, tirtame $1,77 \text{ cm}^2$ mėginio plote LH kiekis buvo 8,37 mg.

Į sumodeliuotas polimerinės plėvelės įterpus skirtingų koncentracijų 5 %, 7 % ir 10 % LH ir ištirtos polimerinių plėvelių fizikinės – cheminės ir mechaninės savybės prieš LH įterpimą ir polimerinių plėvelių pokyčiai po įterpimo. Polimerinių plėvelių masė be LH 0,131 g, po įterpimo LH masė padidėjo nuo 0,135–0,142 g, storis prieš įterpimą buvo $151,000 \mu\text{m}$, po LH įterpimo $154,200\text{--}161,800 \mu\text{g}$, tirpumas be LH buvo 4,525 min, po LH įterpimo nuo 5,170–5,375 min, likutinė drėgmė 7,742 % po įterpimo nuo 6,118–6,626 %, pH reikšmė prieš LH įterpimą buvo 6,436 po LH įterpimo pH reikšmė nuo 6,397–6,521, viršutinis lipnumas prieš įterpimą buvo 0,18 N, apatinis 0,19 N, po LH įterpimo viršutinis lipnumas buvo nuo 0,614–0,856 N, apatinis nuo 0,590–0,956 N. Plyšimo jėga prieš LH įterpimą 10,353 N po įterpimo nuo 7,259–8,105 N. Atstumas iki plyšimo prieš įterpimą buvo 9,211 mm, po įterpimo nuo 7,922–8,317 mm. Po šių tyrimų pagal didžiausią viršutinį (0,856 N) ir apatinį (0,956 N) lipnumą, likutinę drėgmę (6,626 %), plyšimo jėgą (8,105 N), atstumą iki plyšimo (8,317 mm) atsirinktos polimerinės plėvelės su 10 % LH. Ištirtų polimerinių plėvelių savybės statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p < 0,05$).

Tiriant 4 valandas trukusią LH skvarbą į odą (*ex vivo*) iš polimerinių tirpalų, mažiausias LH kaupimasis epidermyje ir didžiausia LH skvarba į dermą nustatyta pažeidus odą dvejomis skirtingomis $800 \mu\text{m}$ (I) x $200 \mu\text{m}$ (P) ir $600 \mu\text{m}$ (I) x $200 \mu\text{m}$ (P) MA. Palyginus LH susikaupimo epidermyje kiekį ir skvarbos rezultatus iki dermos $800 \mu\text{m}$ (I) x $400 \mu\text{m}$ (P) MA su $400 \mu\text{m}$ (I) x $200 \mu\text{m}$ (P) MA. LH epidermyje susikaupė 3,16 karto mažiau, o skvarba iki dermos padidėjo 5,42 karto. Panaudojus $600 \mu\text{m}$ (I) x $200 \mu\text{m}$ (P) MA taip pat nustatytas mažesnis LH kaupimasis epidermyje ir didesnė LH skvarba į dermą. Palyginus su $400 \mu\text{m}$ (I) x $200 \mu\text{m}$ (P) MA rezultatais, epidermyje LH susikaupė 2,15 karto mažiau, skvarba iki dermos padidėjo 1,78 karto. LH skvarba į odą iš nepažeistos odos (kontrolės) ir pažeistos odos panaudojus $800 \mu\text{m}$ (I) x $400 \mu\text{m}$ (P) ir (I) $600 \mu\text{m}$ (I) x $200 \mu\text{m}$ (P) MA statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p < 0,05$). LH skvarbai iš polimerinių tirpalų įtakos turėjo MA ilgis.

Po 24 valandų trukusio LH skvarbos į odą (*ex vivo*) tyrimo, panaudojus polimerinėmis plėvelėmis dengtas MA. Didžiausia LH skvarba nustatyta, sukėlus pažeidą odoje su $600 \mu\text{m}$ (I) x $200 \mu\text{m}$ (P) MA. Palyginus LH kaupimosi epidermyje ir skvarbos iki dermos rezultatus su $800 \mu\text{m}$ (I) x $400 \mu\text{m}$ (P) MA rezultatais. LH epidermyje susikaupė 1,37 karto mažiau, o skvarba iki dermos padidėjo 1,04 karto. Analizuojant LH skvarbą tarp nepažeistos odos (kontrolės) ir pažeistos dengtomis polimerinėmis plėvelėmis $600 \mu\text{m}$ (I) x $200 \mu\text{m}$ (P) ir $800 \mu\text{m}$ (I) x $400 \mu\text{m}$ (P) MA, nustatyti skirtumai statistiškai reikšmingi nesiskyrė ($p > 0,05$). LH skvarbai įtakos neturėjo skirtingas MA ilgis.

Rekomendacijos

1. Planuojant sukurti veiksmingas lidokaino tiekimo sistemas, rekomenduojama įvertinti terapines vaistinės medžiagos koncentracijas odos sluoksniuose ir pagal poreikį modifikuoti mikroadatų sistemos paviršiaus plotą bei vaistinės medžiagos kiekį polimerinėse plėvelėse.

Išvados

1. Suformuota polimerinė plėvelė iš polivinilo alkoholio ir karboksimetilceliuliozės natrio druskos su propilenglikoliu pasižymėjo tinkamomis savybėmis, kad būtų galima tęsti tyrimus, įterpiant modelinę vaistinę medžiagą – lidokaino hidrochloridą.
2. Į polimerines plėveles įterpus skirtingus lidokaino hidrochlorido kiekius ir ištyrus jų fizikines – chemines ir mechanines savybes, konstatuoti polimerinių plėvelių savybių pokyčiai. Įvertinus lipnumą, drėgmę, plyšimo jėgą, atstumą iki plyšimo, tolimesniems tyrimams pasirinkta polimerinė plėvelė su 10 % lidokaino hidrochloridu.
3. Didžiausia lidokaino hidrochlorido skvarba į odą (*ex vivo*) iš polimerinių tirpalų yra iš pažeistos odos panaudojus 800 μm ilgio ir 400 μm pločio prie pagrindo bei 600 μm ilgio ir 200 μm pločio prie pagrindo mikroadatas. Mažiausia LH skvarba iš pažeistos odos panaudojus 400 μm ilgio ir 200 μm pločio prie pagrindo mikroadatas. Įvertinus lidokaino hidrochlorido rezultatus, dengti plėvelėmis pasirinktos 800 μm ilgio ir 400 μm pločio prie pagrindo bei 600 μm ilgio ir 200 μm pločio prie pagrindo mikroadatos.
4. Didžiausias vaistinės medžiagos kiekis prasiskverbęs į dermą po odos pažeidimo 600 μm ilgio ir 800 μm ilgio mikroadatomis statistiškai reikšmingai nesiskyrė, todėl galima teigti, kad lidokaino hidrochlorido padidėjusį prasiskverbimą lemia epiderminio raginio sluoksnio pažeidimas, bet ne naudotų mikroadatų ilgis. Šią išvadą patvirtina panašūs nustatyti lidokaino hidrochlorido kiekiai tiek nepažeistoje, tiek pažeistoje mikroadatomis odoje.

Literatūros sąrašas

1. AGUIRRE-LOREDO, R.Y. et al. Effect of equilibrium moisture content on barrier, mechanical and thermal properties of chitosan films. In *Food Chemistry* [interaktyvus]. 2016. Vol. [žiūrėta 2022-03-25] 196, p. 560–566. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.065>>.
2. AL-QALLAF, B., D.B. DAS. Optimizing microneedle arrays to increase skin permeability for transdermal drug delivery. In *Annals of the New York Academy of Sciences* . 2009. Vol. 1161, no. Table 1, p. 83–94. Prieiga per internetą doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04083.x.
3. ALDAWOOD, F.K. et al. A comprehensive review of microneedles: Types, materials, processes, characterizations and applications. In *Polymers* . 2021. Vol. 13, no. 16, p. 1–34. Prieiga per internetą doi: <https://doi.org/10.3390/polym13162815>.
4. ALEXANDER, A. et al. Polymers and permeation enhancers: Specialized components of mucoadhesives. In *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences* . 2011. Vol. 4, no. 1, p. 91–95. Prieiga per internetą doi: <https://doi.org/10.3329/sjps.v4i1.8878>.
5. ALICE V. MACEO Chapter Anatomy and Physiology of Adult Friction. In *Fingerprint Sourcebook* . 2011. p. 2–26.
6. ALQUADEIB, B.T. et al. The oral administration of lidocaine HCL biodegradable microspheres: Formulation and optimization. In *International Journal of Nanomedicine* . 2020. Vol. 15, p. 857–869.
7. ALSOY, S., L. DUDA, J. Modeling of multilayer drying of polymer films. In *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics* . 1999. Vol. 37, no. 14, p. 1665–1675 Prieiga per internetą doi: 10.2147/IJN.S236273.
8. AMJADI, M. et al. Recent Advances in Wearable Transdermal Delivery Systems. In *Advanced Materials* . 2018. Vol. 30, no. 7, p. 1–19. Prieiga per internetą DOI: 10.1002/adma.201704530.
9. ANDERSEN, F.A. Final report on the safety assessment of Propylene Glycol and Polypropylene Glycols. In *Journal of the American College of Toxicology* . 1994. Vol. 13, no. 6, p. 437–491.
10. APOORVA M., G.A CHHABRA. Formulation and characterization of fast dissolving buccal films: a review. In *Scholars Research Library* . 2011. Vol. 3, no. 1, p. 152–165.
11. APPROACH, A.I. et al. York, 1982, 346. In . 1983. Vol. 21, p. 677–678. International approach.
12. AVCIL, M., A. ÇELİK. Microneedles in drug delivery: Progress and challenges. In *Micromachines* . 2021. Vol. 12, no. 11, p. 1–15. Prieiga per internetą doi: <https://doi.org/10.3390/mi12111321>
13. BAHAR, E., H. YOON. Lidocaine: A local anesthetic, its adverse effects and management. In *Medicina (Lithuania)* . 2021. Vol. 57, no. 8. Prieiga per internetą <https://doi.org/10.3390/medicina57080782>.
14. BAIARDO, M. et al. Thermal and mechanical properties of plasticized poly(L-lactic acid). In *Journal of Applied Polymer Science* . 2003. Vol. 90, no. 7, p. 1731–1738. Prieiga per internetą <https://doi.org/10.1002/app.12549>.
15. BARBUCCI, R. et al. Swelling behavior of carboxymethylcellulose hydrogels in relation to cross-linking, pH, and charge density. In *Macromolecules*. 2000. Vol.33, no. 20,p.7475-7480.
16. BASU, P. et al. PEO–CMC blend nanofibers fabrication by electrospinning for soft tissue engineering applications. In *Materials Letters* [interaktyvus]. 2017. Vol. [žiūrėta 2022-01-27] 195, p. 10–13. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2017.02.065>>.
17. BAZLI, L. et al. Correlation between viscoelastic behavior and morphology of nanocomposites based on SR/EPDM blends compatibilized by maleic anhydride. In *Polymer* [interaktyvus]. 2017. Vol. [žiūrėta 2022-02-03] 113, p. 156–166. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2017.02.057>>.

18. BAZLI, L. et al. Morphology and viscoelastic behavior of silicone rubber/EPDM/Cloisite 15A nanocomposites based on Maxwell model. In *Iranian Polymer Journal (English Edition)* . 2016. Vol. 25, no. 11, p. 907–918.
19. BERGFELT, D.R. Anatomy and Physiology of the Mare. In *Equine Breeding Management and Artificial Insemination* . 2009. p. 113–131.
20. BHATNAGAR, S. et al. Microneedle-based drug delivery: materials of construction. In *Journal of Chemical Sciences* [interaktyvus]. 2019. Vol. [žiūrėta 2022-02-26] 131, no. 9, p. 1–28. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1007/s12039-019-1666-x>>.
21. BILHIM, T. et al. Polyvinyl alcohol particle size for uterine artery embolization: A prospective randomized study of initial use of 350-500µm particles versus initial use of 500-700µm particles. In *Journal of Vascular and Interventional Radiology* . 2011. Vol. 22, no. 1, p. 21–27. Prieiga per internetą doi:10.1016/j.jvir.2010.09.018.
22. BOLZINGER, M.A. et al. Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. In *Current Opinion in Colloid and Interface Science* [interaktyvus]. 2012. Vol. [žiūrėta 2022-04-26] 17, no. 3, p. 156–165. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cocis.2012.02.001>>.
23. BONILLA, J. et al. Physical, structural and antimicrobial properties of poly vinyl alcohol-chitosan biodegradable films. In *Food Hydrocolloids* [interaktyvus]. 2014. Vol. [žiūrėta 2022-03-03] 35, p. 463–470. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.07.002>>.
24. BOS, J.D., M.M.H.M. MEINARDI. Experimental dermatology the 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs Bos JD, Meinardi MMHM. The 500 Dalton rule for the skin penetration. In *Exp Dermatol* [interaktyvus]. 2000. Vol. 9, [žiūrėta 2022-04-05] no. 5, p. 165–169. Prieiga per internetą: doi:10.1034/j.1600-0625.2000.009003165.x.
25. BUJÁK, R. et al. Long-term stability of cellulose acetate butyrate thin films for nuclear certified reference materials. In *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* . 2017. Vol. 311, no. 1, p. 877–886. Prieiga per internetą doi:10.1007/s10967-016-5083-z.
26. PADULA, C. et al. Single layer transdermal film containing lidocaine: water and lidocaine mobility determined using neutron scattering. In *Journal of pharmaceutical sciences* . 2010. Vol. 101, no. 7, p. 2271–2280. Prieiga per internetą doi:10.1002/jps.22152.
27. CAO, N. et al. Effects of various plasticizers on mechanical and water vapor barrier properties of gelatin films. In *Food Hydrocolloids* [interaktyvus]. 2009. Vol. [žiūrėta 2022-02-06] 23, no. 3, p. 729–735. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2008.07.017>>.
28. CHANDRASEKHAR, S. et al. Microarrays and microneedle arrays for delivery of peptides, proteins, vaccines and other applications. In *Expert Opinion on Drug Delivery* . 2013. Vol. 10, no. 8, p. 1155–1170. Prieiga per internetą:doi:10.1517/17425247.2013.797405.
29. CHANG, H. et al. Advances in the Formulations of Microneedles for Manifold Biomedical Applications. In *Advanced Materials Technologies* . 2020. Vol. 5, no. 4, p. 1–19. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1002/admt.201900552>.
30. CHOI, J.S., W.H. PARK. Thermal and mechanical properties of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) plasticized by biodegradable soybean oils. In *Macromolecular Symposia* . 2003. Vol. 197, p. 65–76. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1002/masy.200350707>.
31. COSTA, N.N. et al. Polymeric films containing pomegranate peel extract based on PVA/starch/PAA blends for use as wound dressing: In vitro analysis and physicochemical evaluation. In *Materials Science and Engineering C* . 2020. Vol. 109, no. January. Prieiga per internetą: doi: 10.1016/j.msec.2020.110643.
32. COVINO, B.G. Pharmacology of local anesthetic agents. In *Rational Drug Therapy*. 1987. Vol. 21, no. 8, p. 1454–1459. Prieiga per internetą: doi:10.1177/00220345810600080903.
33. D'SOUZA, A.A., R. SHEGOKAR. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. In *Expert Opinion on Drug Delivery* . 2016. Vol. 13, no. 9, p. 1257–1275. Prieiga per internetą: 10.1080/17425247.2016.1182485.

34. DEHDASHTIAN, A. et al. Anatomy and physiology of the skin. In *Melanoma: A Modern Multidisciplinary Approach* . 2018. p. 15–26. Prieiga per internetą: 10.1007/978-3-319-78310-9-2.
35. DESAI, C. et al. Effectiveness of a topical local anaesthetic spray as analgesia for dressing changes: A double-blinded randomised pilot trial comparing an emulsion with an aqueous lidocaine formulation. In *Burns* [interaktyvus]. 2014. Vol. 40, [žiūrėta 2022-01-20] no. 1, p. 106–112. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2013.05.013>>.
36. DHANDAPANI, E. et al. Fabrication and physicochemical assessment of L-Histidine cross-linked PVA/CMC bio-composite membranes for antibacterial and food-packaging applications. In *Materials Technology* [interaktyvus]. 2022. Vol. [žiūrėta 2022-02-21]37, no. 2, p. 124–134. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1080/10667857.2020.1816383>>.
37. DHARADHAR, S. et al. Microneedles for transdermal drug delivery: a systematic review. In *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. 2019. Vol. [žiūrėta 2022-01-30] 45, no. 2, p. 188–201. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1539497>>.
38. DRAGICEVIC, N., H.I. MAIBACH. Percutaneous penetration enhancers chemical methods in penetration enhancement: Drug manipulation strategies and vehicle effects. In *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Drug Manipulation Strategies and Vehicle Effects* . 2015. p. 1–341. ISBN: 978-3-662-45013-0.
39. DRIVE, I.L. Temperature on Crystallinity, Permeability and Mechanical Properties of Methylcellulose Films. In . 1993. p. 247–257. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1111/j.1745-4549.1993.tb00728.x>.
40. EDWARDS, D.A., R. LANGER. 1994. A linear theory of transdermal transport phenomena. Prieiga per internetą: doi:10.1002/jps.2600830925.
41. ETTADASHIGOMI, M.T. NII-Electronic Library Service. In *Chemical Pharmaceutical Bulletin* [interaktyvus]. 2002. no. 43, [žiūrėta 2022-01-30] p. 2091. Prieiga per internetą: 10.1248/cpb.c17-ctf6501.
42. FALQI, F.H. et al. Preparation of miscible PVA/PEG blends and effect of graphene concentration on thermal, crystallization, morphological, and mechanical properties of PVA/PEG (10wt%) blend. In *International Journal of Polymer Science* . 2018. Vol. 2018. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1155/2018/8527693>.
43. FREDERIKSEN, K. et al. The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs. In *Expert Opinion on Drug Delivery* . 2016. Vol. 13, no. 3, p. 349–360. Prieiga per internetą: doi:10.1517/17425247.2016.1124412.
44. GARCÍA, M.A. et al. Characterization of composite hydrocolloid films. In *Carbohydrate Polymers* . 2004. Vol. 56, no. 3, p. 339–345. Prieiga per internetą:doi: 10.1016/j.carbpol.2004.03.003.
45. GARCÍA, M.A. et al. Lipid addition to improve barrier properties of edible starch-based films and coatings. In *Journal of Food Science* . 2000. Vol. 65, no. 6, p. 941–944. Prieiga per internetą <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2000.tb09397.x>.
46. GHADERI, J. et al. Polymer blending effects on the physicochemical and structural features of the chitosan/poly(vinyl alcohol)/fish gelatin ternary biodegradable films. In *Food Hydrocolloids* [interaktyvus]. 2019. Vol. 95, no. December 2018, p. 122–132. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.04.021>>.
47. GHANBARZADEH, B., H. ALMASI. Physical properties of edible emulsified films based on carboxymethyl cellulose and oleic acid. In *International Journal of Biological Macromolecules* [interaktyvus]. 2011. Vol. 48, [žiūrėta 2022-02-23] no. 1, p. 44–49. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2010.09.014>>.
48. GILL, H.S. et al. Effect of microneedle design on pain in human volunteers. In *Clinical Journal of Pain* . 2008. Vol. 24, no. 7, p. 585–594. Prieiga per internetą:doi: 10.1097/AJP.0b013e31816778f9.

49. GILL, H.S., M.R. PRAUSNITZ. Coated microneedles for transdermal delivery. In *Journal of Controlled Release* . 2007. Vol. 117, no. 2, p. 227–237. Prieiga per internetą: doi: 10.1016/j.jconrel.2006.10.017.
50. GILORMINI, P., J. VERDU. On the role of hydrogen bonding on water absorption in polymers. In *Polymer* [interaktyvus]. 2018. Vol. 142, [žiūrėta 2022-01-27] p. 164–169. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2018.03.033>.
51. GREEF, T.F.A., E.W. DE - MEIJER. Supramolecular polymers How do they differ from conventional polymers? In *Nature* [interaktyvus]. 2008. Vol. 453, no. May, p. 171–173. Prieiga per internetą: doi:10.1038/453171a.
52. GUERRIER, B. et al. Drying Kinetics of Polymer Films. In *AIChE Journal* . 1998. Vol. 44, no. 4, p. 791–798. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1002/aic.690440404>.
53. GUILLOT, A.J. et al. Microneedle-based delivery: An overview of current applications and trends. In *Pharmaceutics* . 2020. Vol. 12, no. 6, p. 1–28. Prieiga per internetą: doi: 10.3390/pharmaceutics12060569.
54. HAFEZI, F. et al. 3D printed chitosan dressing crosslinked with genipin for potential healing of chronic wounds. In *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2019. Vol. 560, no. December 2018, p. 406–415. [žiūrėta 2022-01-29] Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.020>.
55. HAJ-AHMAD, R. et al. Microneedle Coating Techniques for Transdermal Drug Delivery. In *Pharmaceutics*. 2015. Vol. 7, no. 4, p. 486–502. Prieiga per internetą: doi:10.3390/pharmaceutics7040486.
56. HAN, T.Y. et al. Facial skin barrier function recovery after microneedle transdermal delivery treatment. In *Dermatologic Surgery* . 2012. Vol. 38, no. 11, p. 1816–1822. Prieiga per internetą: doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02550.x.
57. HATA, N. et al. Effect of plasticizers on the viscoelastic properties of poly(vinyl chloride). In *Journal of Applied Polymer Science* . 1968. Vol. 12, no. 12, p. 2597–2613. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1002/app.1968.070121203>.
58. HE, X. et al. Microneedle System for Transdermal Drug and Vaccine Delivery: Devices, Safety, and Prospects. In *Dose-Response* . 2019. Vol. 17, no. 4, p. 1–18. Prieiga per internetą: doi:10.1177/1559325819878585.
59. HEBEISH, A. et al. Development of CMC hydrogels loaded with silver nano-particles for medical applications. In *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. 2013. Vol. 92, no. 1, p. 407–413. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.08.094>>.
60. INGROLE, R.S.J., H.S. GILL. Microneedle coating methods: A review with a perspective. In *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* . 2019. Vol. 370, no. 3, p. 555–569. Prieiga per internetą: doi: 10.1124/jpet.119.258707.
61. ITA, K. Transdermal delivery of drugs with microneedles—potential and challenges. In *Pharmaceutics* . 2015. Vol. 7, no. 3, p. 90–105. Prieiga per internetą: doi: 10.3390/pharmaceutics7030090.
62. JAGADEESH, D. et al. Preparation and Properties of Propylene Glycol Plasticized Wheat Protein Isolate Novel Green Films. In *Journal of Polymers and the Environment* . 2013. Vol. 21, no. 4, p. 930–936. Prieiga per internetą: doi: <http://dx.doi.org/10.7234/composres.2015.28.2.040>.
63. JAICHANDRAN, V. V. et al. Local anesthetic agents for vitreoretinal surgery: No advantage to mixing solutions. In *Ophthalmology* [interaktyvus]. 2015. Vol. 122, [žiūrėta 2022-02-24] no. 5, p. 1030–1033. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.11.026>>.
64. JOHNSON, A.R. et al. Single-step fabrication of computationally designed microneedles by continuous liquid interface production. In *PLoS ONE* . 2016. Vol. 11, no. 9, p. 1–17 Prieiga per internetą: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0162518>>.

65. KAIQIANG ZHANG et al. Journal of Composites and Compounds. In *Bioactive glass coated zirconia for dental implants* . 2018. Vol. 9, p. 1179061X1876788. Prieiga per internetą: <http://doi.org/10.29252/jcc.2.1.2>>.
66. KARNINA, R. et al. Molecular mechanisms of lidocaine. In *Annals of Medicine and Surgery* [interaktyvus]. 2021. Vol. 69, [žiūrėta 2022-01-01] no. August, p. 102733. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102733>>.
67. KETUL, P. et al. Fast Dissolving Films: a Novel Approach To Oral Drug Delivery. In *International Research Journal of Pharmacy* . 2011. Vol. 2, no. 12, p. 69–74.
68. KIM, C.H. et al. Effect of PEG molecular weight on the tensile toughness of starch/PCL/PEG blends. In *Journal of Applied Polymer Science* . 2000. Vol. 77, no. 9, p. 2049–2056. Prieiga per internetą: [https://doi.org/10.1002/1097-4628\(20000829\)77:9<2049::AID-APP22>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-4628(20000829)77:9<2049::AID-APP22>3.0.CO;2-C).
69. KIM, Y.C. et al. Microneedles for drug and vaccine delivery. In *Advanced Drug Delivery Reviews* [interaktyvus]. 2012. Vol. 64, [žiūrėta 2022-01-15] no. 14, p. 1547–1568. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.04.005>>.
70. KOCH, T. Polymer Solids and Polymer Melts—Mechanical and Thermomechanical Properties of Polymers. In *Polymer Solids and Polymer Melts—Mechanical and Thermomechanical Properties of Polymers* . 2014. no. January. Prieiga per internetą: doi:10.1007/978-3-642-55166-6.
71. KOVÁCS, A. et al. QbD-based investigation of dermal semisolid in situ film-forming systems for local anaesthesia. In *Drug Design, Development and Therapy* . 2020. Vol. 14, p. 5059–5076. Prieiga per internetą: doi:10.2147/DDDT.S279727.
72. KULKARNI, V. et al. Natural Polymers – A Comprehensive Review. In *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* . 2012. Vol. 3, no. 4, p. 1597–1613. Prieiga per internetą: doi:<https://www.researchgate.net/publication/236217541>
73. KUMAR, M. et al. Topical anesthesia. In *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* . 2015. Vol. 31, no. 4, p. 450–456. Prieiga per internetą: doi:10.4103/0970-9185.169049.
74. KWON, K.M. et al. Microneedles: Quick and easy delivery methods of vaccines. In *Clinical and Experimental Vaccine Research* . 2017. Vol. 6, no. 2, p. 156–159. Prieiga per internetą:doi: 10.7774/cevr.2017.6.2.156.
75. LANIGAN, S., Z. ZAIDI. Dermatology in Clinical Practice. In *Dermatology in Clinical Practice* . 2010. p. 1–15. ISBN: 978-1-84882-862-9.
76. LECOMTE, F. et al. Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms: Importance of the type of plasticizer. In *Journal of Controlled Release* . 2004. Vol. 99, no. 1, p. 1–13. Prieiga per internetą: doi:10.1016/j.jconrel.2004.05.011.
77. LEE, J.W. et al. Polymer microneedles for transdermal drug delivery. In *Journal of Drug Targeting* . 2013. Vol. 21, no. 3, p. 211–223. Prieiga per internetą: doi: 10.3109/1061186X.2012.741136.
78. LEITE-SILVA, V.R. et al. Delivery of drugs applied topically to the skin. In *Expert Review of Dermatology* . 2012. Vol. 7, no. 4, p. 383–397. Prieiga per internetą:doi:10.1586/edm.12.32.
79. LI, H.Q. et al. Proton exchange membranes with cross-linked interpenetrating network of sulfonated polyvinyl alcohol and poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid): Excellent relative selectivity. In *Journal of Membrane Science* [interaktyvus]. 2020. [žiūrėta 2022-01-17] Vol. 595, no. September 2019, p. 117511. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1016/j.memsci.2019.117511>>.
80. LI, Q.Y. et al. A solid polymer microneedle patch pretreatment enhances the permeation of drug molecules into the skin. In *RSC Advances* [interaktyvus]. 2017. Vol. 7, no. 25, p. 15408–15415. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1039/C6RA26759A>>.
81. LI, W. et al. Microneedle patch designs to increase dose administered to human subjects. In *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2021. Vol. 339, [žiūrėta 2022-01-18] no. August, p. 350–360. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.09.036>>.
82. LIM, D.J. et al. Microneedles: A versatile strategy for transdermal delivery of biological

- molecules. In *International Journal of Biological Macromolecules* [interaktyvus]. 2018. Vol. [žiūrėta 2022-01-21] 110, p. 30–38. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.027>>.
83. LIN, S.Y. et al. Organic esters of plasticizers affecting the water absorption, adhesive property, glass transition temperature and plasticizer permanence of Eudragit acrylic films. In *Journal of Controlled Release* . 2000. Vol. 68, no. 3, p. 343–350. Prieiga per internetą: doi:10.1016/s0168-3659(00)00259-5.
84. LIU, X. et al. Influence of lidocaine forms (salt vs. freebase) on properties of drug–eudragit® L100-55 extrudates prepared by reactive melt extrusion. In *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2018. Vol. 547, [žiūrėta 2022-02-19] no. 1–2, p. 291–302. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.06.009>>.
85. LOIZIDOU, E.Z. et al. Evaluation of geometrical effects of microneedles on skin penetration by CT scan and finite element analysis. In *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [interaktyvus]. 2016. Vol. 107, [žiūrėta 2022-03-25] p. 1–6. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.06.023>>.
86. LUDWIG, A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. In *Advanced Drug Delivery Reviews* . 2005. Vol. 57, no. 11, p. 1595–1639. Prieiga per internetą:doi: 10.1016/j.addr.2005.07.005.
87. MBAH, C.J. et al. Perspectives on transdermal drug delivery. In *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* . 2011. Vol. 3, no. 3, p. 680–700. Prieiga per internetą: <https://www.researchgate.net/publication/216224180>.
88. MCALLISTER, D. V. et al. Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* . 2003. Vol. 100, no. SUPPL. 2, p. 13755–13760. Prieiga per internetą: doi:10.1073/pnas.2331316100.
89. MCHUGH, T.H. et al. Hydrophilic Edible Films: Modified Procedure for Water Vapor Permeability and Explanation of Thickness Effects. In *Journal of Food Science* . 1993. Vol. 58, no. 4, p. 899–903. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1993.tb09387.x>.
90. MIAO, T. et al. Polysaccharide-Based Controlled Release Systems for Therapeutics Delivery and Tissue Engineering: From Bench to Bedside. In *Advanced Science* . 2018. Vol. 5, no. 4. Prieiga per internetą: doi:10.1002/advs.201700513.
91. MIGDADI, E.M., R.F. DONNELLY. *Microneedles for transdermal drug delivery*. . 2019. 223–270 p. ISBN9783527814633. Prieiga per internetą: doi: <https://doi.org/10.1002/9783527814633.ch10>.
92. MILTON HARRIS, J., R.B. CHESS. Effect of pegylation on pharmaceuticals. In *Nature Reviews Drug Discovery* . 2003. Vol. 2, no. 3, p. 214–221. Prieiga per internetą: doi:10.1038/nrd1033.
93. MOFENSON, H.C. et al. Lidocaine Toxicity from Topical Mucosal Application: With a Review of the Clinical Pharmacology of Lidocaine. In *Clinical Pediatrics* . 1983. Vol. 22, no. 3, p. 190–192. Prieiga per internetą: doi:10.1177/000992288302200306.
94. N'DA, D.D. Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drugs. In *Molecules* . 2014. Vol. 19, no. 12, p. 20780–20807. Prieiga per internetą: doi:10.3390/molecules191220780.
95. NAFISI, S., H. I. MAIBACH. *Skin penetration of nanoparticles* [interaktyvus]. . [žiūrėta 2022-04-25] [s.l.]: Elsevier Inc., 2018. 47–88 p. ISBN 9780323400169.
96. NAGARKAR, R. et al. A review of recent advances in microneedle technology for transdermal drug delivery. In *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [interaktyvus]. 2020. Vol. 59, [žiūrėta 2022-04-27] no. July, p. 101923. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101923>>.

97. NAGARKAR, R. et al. A review of recent advances in microneedle technology for transdermal drug delivery. In *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [interaktyvus]. [žiūrėta 2022-03-25] 2020. Vol. 59, no. June, p. 101923. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101923>>.
98. NAYAK, A., D.B. DAS. Potential of biodegradable microneedles as a transdermal delivery vehicle for lidocaine. In *Biotechnology Letters* . 2013. Vol. 35, no. 9, p. 1351–1363. Prieiga per internetą:doi:10.1007/s10529-013-1217-3.
99. NICOL, N.H. Anatomy and physiology of the skin. In *Dermatology nursing / Dermatology Nurses' Association* . 2005. Vol. 17, no. 1, p. 62.
100. NORMAN, J.J. et al. Faster pharmacokinetics and increased patient acceptance of intradermal insulin delivery using a single hollow microneedle in children and adolescents with type 1 diabetes. In *Pediatric Diabetes* . 2013. Vol. 14, no. 6, p. 459–465. Prieiga per internetą:doi: 10.1111/pedi.12031.
101. OFRIDAM, F. et al. pH-sensitive polymers: Classification and some fine potential applications. In *Polymers for Advanced Technologies* . 2021. Vol. 32, no. 4, p. 1455–1484. Prieiga per internetą: doi: <<https://doi.org/10.1002/pat.5230> >.
102. OH, J.H. et al. Influence of the delivery systems using a microneedle array on the permeation of a hydrophilic molecule, calcein. In *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* . 2008. Vol. 69, no. 3, p. 1040–1045.
103. OLATUNJI, O., D. B. DAS. *Drug Delivery Using Microneedles* [interaktyvus]. [žiūrėta 2022-05-11] Second Edi. Ed. [s.l.]: Elsevier B.V., 2011. 625–642 p. ISBN 9780080885049. Prieiga per internetą: doi: 10.1002/jps.22736
104. OOSTERHOUT, J.T., M. VAN - GILBERT. Interactions between PVC and binary or ternary blends of plasticizers. Part I. PVC/plasticizer compatibility. In *Polymer* . 2003. Vol. 44, no. 26, p. 8081–8094. Prieiga per internetą: doi:10.1016/j.polymer.2003.09.065
105. ÖZEREN, H.D. et al. Ranking plasticizers for polymers with atomistic simulations: PVT, mechanical properties, and the role of hydrogen bonding in thermoplastic starch. In *ACS Applied Polymer Materials* . 2020. Vol. 2, no. 5, p. 2016–2026. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1021/acsapm.0c00191>.
106. PARK, J.H. et al. Polymer microneedles for controlled-release drug delivery. In *Pharmaceutical Research* . 2006. Vol. 23, no. 5, p. 1008–1019. Prieiga per internetą: doi:10.1007/s11095-006-0028-9.
107. PAUL, D.R., J.W. BARLOW. Polymer Blends (or Alloys). In *Journal of Macromolecular Science, Part C* . 1980. Vol. 18, no. 1, p. 109–168. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1080/0022258008080917>.
108. PÉREZ-RAMOS, J.D. et al. Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurements. In *AAPS PharmSciTech* . 2005. Vol. 6, no. 1, p. 127–136. Prieiga per internetą: doi:10.1208/pt060120
109. PERUMAL, V.A. et al. Formulation of monolayered films with drug and polymers of opposing solubilities. In *International Journal of Pharmaceutics* . 2008. Vol. 358, no. 1–2, p. 184–191. Prieiga per internetą: doi:10.1016/j.ijpharm.2008.03.005.
110. PETROFSKY, J. et al. Transdermal drug delivery system: Formulation aspects and evaluation. Pdf. In *Cell metabolism* [interaktyvus]. 2014. Vol. 14, [žiūrėta 2022-04-04] no. 2, p. 471–474. Prieiga per internetą: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464318><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24287996><http://link.springer.com/10.1007/s12257-011-0215-3><http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/22201009.2009.10872198><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24287996>>.

111. PETTIGNANO, A. et al. Carboxyl-functionalized derivatives of carboxymethyl cellulose: towards advanced biomedical applications. In *Polymer Reviews* [interaktyvus]. 2019. Vol. 59, [žiūrėta 2022-02-08] no. 3, p. 510–560. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1080/15583724.2019.1579226>>.
112. PETTIGNANO, A. et al. Solvent-free synthesis of amidated carboxymethyl cellulose derivatives: Effect on the thermal properties. In *Polymers* . 2019. Vol. 11, no. 7. Prieiga per internetą: doi:10.3390/polym11071227.
113. PICHAYAKORN, W. et al. Preparation of deproteinized natural rubber latex and properties of films formed by itself and several adhesive polymer blends. In *Industrial and Engineering Chemistry Research* . 2012. Vol. 51, no. 41, p. 13393–13404. Prieiga per internetą: doi:10.1021/ie301985y.
114. PIRSA, S., K. A.A. SHARIFI. Review of the applications of bioproteins in the preparation of biodegradable films and polymers. In *Jchemlett.Com* [interaktyvus]. 2020. Vol. 1, [žiūrėta 2022-04-10] p. 47–58. Prieiga per internetą: <http://www.jchemlett.com/article_111200.html>.
115. PRAUSNITZ, M.R. Microneedles for transdermal drug delivery. In *Advanced Drug Delivery Reviews* . 2004. Vol. 56, no. 5, p. 581–587. Prieiga per internetą: doi:10.1016/j.addr.2003.10.023.
116. PRAUSNITZ, M.R. - LANGER, R. Transdermal drug delivery. In *Nature Biotechnology* . 2008. Vol. 26, no. 11, p. 1261–1268. Prieiga per internetą: doi:10.1038/nbt.1504.
117. PROW, T.W. et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. In *Advanced Drug Delivery Reviews* [interaktyvus]. 2011. Vol. 63, [žiūrėta 2022-05-11] no. 6, p. 470–491. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2011.01.012>>.
118. PÜNNEL, L.C., D.J. LUNTER. Film-forming systems for dermal drug delivery. In *Pharmaceutics* . 2021. Vol. 13, no. 7. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070932>
119. QUEIROZ, M.L.B. et al. Microneedles as an alternative technology for transdermal drug delivery systems: a patent review. In *Expert Opinion on Therapeutic Patents* [interaktyvus]. 2020. Vol. [žiūrėta 2022-04-13] 30, no. 6, p. 433–452. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1742324>>.
120. RASTOGI, V., P. YADAV. Transdermal drug delivery system: An overview. In *Asian Journal of Pharmaceutics* . 2012. Vol. 6, no. 3, p. 161–170. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.22377/ajp.v6i3.51>.
121. RAYMOND C ROWE, P.J.S. and M.E.Q. Handbook of pharmaceutical excipients Sixth edition. In *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK* . 2009. Vol. 855, p. 564.
122. ROSENBERG, P.H. et al. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. In *Regional Anesthesia and Pain Medicine* . 2004. Vol. 29, no. 6, p. 564–575. Prieiga per internetą: doi:10.1016/j.rapm.2004.08.003.
123. SABRI, A.H. et al. Characterisation of mechanical insertion of commercial microneedles. In *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [interaktyvus]. 2020. Vol. [žiūrėta 2022-05-13] 58, p. 101766. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101766>>.
124. SALMAWI, K.M. EL Application of polyvinyl alcohol (PVA)/carboxymethyl cellulose (CMC) hydrogel produced by conventional crosslinking or by freezing and thawing. In *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry* . 2007. Vol. 44, no. 6, p. 619–624. Prieiga per internetą: doi:10.1080/10601320701285045.
125. SAVARY, G. et al. Instrumental and sensory methodologies to characterize the residual film of topical products applied to skin. In *Skin Research and Technology* . 2019. Vol. 25, no. 4, p. 415–423. Prieiga per internetą: doi:10.1111/srt.12667.
126. SEJIDOV, F.T. et al. Esterification reaction using solid heterogeneous acid catalysts under solvent-less condition. In *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* . 2005. Vol. 240, no. 1–2, p. 186–190. Prieiga per internetą: doi:10.1016/j.molcata.2005.06.048.
127. SENDA, H. Sodium Carboxymethyl Cellulose. Chemical Book. In *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan* . 1985. Vol. 43, no. 4, p. 382–383.

128. SHARMA, A. et al. Transdermal drug delivery system: A review. In *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences* . 2018. Vol. 7, no. 7, p. 260–288. Prieiga per internetą: doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(6).2274-90.
129. SIEPMANN, F. et al. Drugs acting as plasticizers in polymeric systems: A quantitative treatment. In *Journal of Controlled Release* . 2006. Vol. 115, no. 3, p. 298–306. Prieiga per internetą: doi:10.1016/j.jconrel.2006.08.016.
130. SINGH, P. - ROBERTS, M.S. Dermal and underlying tissue pharmacokinetics of Lidocaine after topical application. In *Journal of Pharmaceutical Sciences* . 1994. Vol. 83, no. 6, p. 774–782. Prieiga per internetą: doi:10.1002/jps.2600830604.
131. SIONKOWSKA, A. Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. In *Progress in Polymer Science (Oxford)* [interaktyvus]. 2011. Vol. [žiūrėta 2022-04-20] 36, no. 9, p. 1254–1276. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.05.003>>.
132. SOE, M.T. et al. Modified glutinous rice starch-chitosan composite films for buccal delivery of hydrophilic drug. In *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. 2020. Vol. [žiūrėta 2022-03-20] 245, no. May, p. 116556. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116556>>.
133. SONG, W. et al. Analysis of the action of lidocaine on insect sodium channels. In *Insect Biochemistry and Molecular Biology* [interaktyvus]. 2011. Vol. [žiūrėta 2022-03-22] 41, no. 1, p. 36–41. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ibmb.2010.09.010>>.
134. SUPE, S., P. TAKUDAGE. Methods for evaluating penetration of drug into the skin: A review. In *Skin Research and Technology* . 2021. Vol. 27, no. 3, p. 299–308.
135. TANNER, T., R. MARKS. Delivering drugs by the transdermal route: Review and comment. In *Skin Research and Technology* . 2008. Vol. 14, no. 3, p. 249–260. Prieiga per internetą: <http://doi.org/10.1111/srt.12968>.
136. TAWAB, K.A. et al. Effect of Ionizing Radiation on the Morphological, Thermal and Mechanical Properties of Polyvinyl Alcohol/Polyethylene Glycol Blends. In *Journal of Polymers and the Environment* . 2011. Vol. 19, no. 2, p. 440–446. Prieiga per internetą: doi:10.1007/s10924-011-0294-4.
137. TAYLOR, A., G. MCLEOD. Basic pharmacology of local anaesthetics. In *BJA Education* [interaktyvus]. 2020. Vol. 20, [žiūrėta 2022-04-23] no. 2, p. 34–41. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1016/j.bjae.2019.10.002>>.
138. TEO, A.L. et al. Transdermal microneedles for drug delivery applications. In *Materials Science and Engineering B: Solid-State Materials for Advanced Technology* . 2006. Vol. 132, no. 1–2, p. 151–154. Prieiga per internetą: doi:10.1016/j.mseb.2006.02.008.
139. THONG, C.C. et al. Application of polyvinyl alcohol (PVA) in cement-based composite materials: A review of its engineering properties and microstructure behavior. In *Construction and Building Materials* . 2016. Vol. 107, p. 172–180.
140. TUCAK, A. et al. Microneedles: Characteristics, materials, production methods and commercial development. In *Micromachines* . 2020. Vol. 11, no. 11, p. 1–30. Prieiga per internetą:doi: 10.3390/mi11110961.
141. VENTRELLI, L. et al. Microneedles for Transdermal Biosensing: Current Picture and Future Direction. In *Advanced Healthcare Materials* . 2015. Vol. 4, no. 17, p. 2606–2640. Prieiga per internetą: doi:10.1002/adhm.201500450.
142. VERMA, N. et al. Design of magnesium oxide nanoparticle incorporated carboxy methyl cellulose/poly vinyl alcohol composite film with novel composition for skin tissue engineering. In *Materials Technology* [interaktyvus]. 2021. Vol. 00, [žiūrėta 2022-02-24] no. 00, p. 1–11. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1080/10667857.2021.1873634>>.
143. VINKLÁRKOVÁ, L. et al. Formulation of novel layered sodium carboxymethylcellulose film wound dressings with ibuprofen for alleviating wound pain. In *BioMed Research International* . 2015. Vol. 2015. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1155/2015/892671>.

144. WANG, W. et al. Comparative Study of Water-Based LA133 and CMC/SBR Binders for Sulfur Cathode in Advanced Lithium-Sulfur Batteries. In *Journal of Physical Chemistry C* . 2019. Vol. 123, no. 1, p. 250–257. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b10736>
145. WELLER, C.D. et al. First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence. In *Frontiers in Pharmacology* . 2020. Vol. 11, no. February 2020, p. 1–13. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00155>.
146. WONG, R. et al. The dynamic anatomy and patterning of skin. In *Experimental Dermatology* . 2016. Vol. 25, no. 2, p. 92–98. Prieiga per internetą: [doi:10.1111/exd.12832](https://doi.org/10.1111/exd.12832).
147. WYPYCH, G. *Handbook of plasticisers*. Third Edit. Ed. [s.l.]: ChemTec Publishing, 2017. 803 p. ISBN 9781895198973.
148. XIE, L. et al. Engineering microneedles for therapy and diagnosis: A survey. In *Micromachines* . 2020. Vol. 11, no. 3, p. 1–28. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.3390/mi11030271>.
149. XU, J. et al. Advances of microneedles in biomedical applications. In *Molecules* . 2021. Vol. 26, no. 19. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.3390/molecules26195912>.
150. YAN, G. et al. Evaluation needle length and density of microneedle arrays in the pretreatment of skin for transdermal drug delivery. In *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2010. Vol. 391, [žiūrėta 2022-01-28] no. 1–2, p. 7–12. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.02.007>>.
151. YANG, H. et al. Development of lidocaine-loaded dissolving microneedle for rapid and efficient local anesthesia. In *Pharmaceutics* . 2020. Vol. 12, no. 11, p. 1–13. Prieiga per internetą: [doi:10.3390/pharmaceutics12111067](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111067).
152. YOUSEF, H., S. SHARMA. Anatomy , Skin (Integument), Epidermis Blood Supply and Lymphatics. In . 2022. p. 1–6.
153. ZHANG, H., J. ZHANG. The preparation of novel polyvinyl alcohol (PVA)-based nanoparticle/carbon nanotubes (PNP/CNTs) aerogel for solvents adsorption application. In *Journal of Colloid and Interface Science* [interaktyvus]. 2020. Vol. [žiūrėta 2022-01-29] 569, p. 254–266. Prieiga per internetą: <<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2020.02.053>>.
154. ZHU, T. et al. Lidocaine-Loaded Hyaluronic Acid Adhesive Microneedle Patch for Oral Mucosal Topical Anesthesia. In *Pharmaceutics* . 2022. Vol. 14, no. 4, p. 686. Prieiga per internetą: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040686>.
155. ŽILIUS, M. Dermatologinių puskiečių formų su propolio produktais modeliavimas, optimizavimas ir biofarmacinis vertinimas. Daktaro disertacija. Biomedicinos mokslai, farmacija (08B). Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas. In. 2014. p. 1–106.

Priedai

1 priedas. Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas



KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

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

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

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

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

Išvada:

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

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

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

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

Kauno RBTEK pirmininką pavaduojantis ekspertas

Prof. Edgaras Stankevičius

