



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Polimerinių plėvelių modeliavimas mikroadatų padengimui siekiant veiksmingo vaistinių medžiagų transderminio tiekimo

Baigiamasis magistro projektas

Roberta Dagilienė

Projekto autorė

Prof. Dr. Vitalis Briedis

Vadovas

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Polimerinių plėvelių modeliavimas mikroadatų padengimui siekiant veiksmingo vaistinių medžiagų transderminiam tiekimu

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Roberta Dagilienė

Projekto autorė

Prof. Dr. Vitalis Briedis

Vadovas

Lekt. Dr. Agnė Mazurkevičiūtė

Recenzentė

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas

Farmacijos fakultetas

Roberta Dagilienė

Polimerinių plėvelių modeliavimas mikroadatų padengimui siekiant veiksmingo vaistinių medžiagų transderminio tiekimo

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto teisės aktų, reglamentuojančių akademinę etiką, intelektinės nuosavybės teises, jų valdymą ir perdavimą;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjusi;
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal Kauno technologijos universitete ir (ar) Lietuvos sveikatos mokslų universitete galiojančią tvarką ir mano studijų sutartis bus nutraukta, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai dėl galimo akademinės etikos pažeidimo.

Roberta Dagilienė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Dagilienė, Roberta. Polimerinių plėvelių modeliavimas mikroadatų padengimui siekiant veiksmingo vaistinių medžiagų transderminio tiekimo. Baigiamasis magistro projektas / vadovas prof. Dr. Vitalis Briedis; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

Medicininė chemija: chemija, fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: mikroadatos, oda, polimerinės plėvelės, lidokainas.

Kaunas, 2021. 66 p.

Santrauka

Darbo tikslas: sumodeliuoti ir įvertinti skirtingų polimerinių plėvelių kompozicijas mikroadatomis, kaip vaisto pernešimo sistemą, jos panaudojimą, veiksmingam vaistinės medžiagos (lidokaino) pernešimui ir skvarbai pro odą.

Darbo objektas: polimerinės plėvelės ir jomis dengtos mikroadatos vaistinės medžiagos tiekimui.

Darbo problematika: siekiamybė pagerinti junginių tiekimą į organizmą pro odą naudojant mikroadatas, kurios gali veiksmingiau ir efektyviau pernešti vaistines medžiagas išlaikydamos jų biologinį aktyvumą.

Darbo uždaviniai: sumodeliuoti polimerinių plėvelių kompozicijas mikroadatomis ir atlikti joms atranką pagal plėvelės išvaizdą, elastingumą, trapumą ir mechanines savybes. Atrinktomis polimerinių plėvelių kompozicijomis padengti mikroadatų karkasus ir įvertinti padengimo kokybę. Įvertinti vaistinės medžiagos (lidokaino) atpalaidavimą iš polimerinės plėvelės tyrimais *in vitro*. Ištirti vaistinės medžiagos (lidokaino) skvarbą į odą *ex vivo* būdu.

Darbo rezultatai: iš sumodeliuotų polimerinių plėvelių kompozicijų buvo pasirinkta kompozicija (1,5 % karboksimetilceliulioze, 5 % polivinilo alkoholiu, 5 % glicerolio), nes išlieka nepakitusi du mėnesius. Paveikus odą mikroadatomis, kurios buvo padengtos polimerine kompozicija (1,5 % karboksimetilceliulioze, 5 % polivinilo alkoholiu, 5 % glicerolio) ir su 7 % lidokaino, ir atlikus *ex vivo* tyrimus, buvo nustatyta, jog dermoje lidokaino kiekis yra didesnis nei epidermyje. Panaudojus polimerinėmis plėvelėmis su lidokainu dengtas mikroadatas nustatytas nedidelis prasiskverbusio lidokaino kiekis lyginant su *in vitro* tyrimo metu atpalaiduotu kiekiu 24,35 μg (97,34 %). Įvertinant ribotą hidrofiliinės fazės kiekį biologinėje matricoje, tai galima vertinti kaip lidokaino skvarbą į odą *ex vivo* ribojančiu faktoriumi. Siūlomas būdas padidinti lidokaino kiekius odos sluoksniuose – naudoti polimerines dangas su didesniais vaistinės medžiagos kiekiais.

Išvados: gauti tyrimų rezultatai suteikė papildomų įžvalgų apie lidokaino skvarbą naudojant polimerine kompozicija padengtas mikroadatas, kaip skvarbos skatinimo sistemas. Nustatyta, kad paveikus odą mikroadatomis naudojant polimerinę kompoziciją su vaistine medžiaga (lidokainu) buvo pasiekta 3,72 karto didesnė lidokaino skvarba į dermos sluoksnį lyginant su kontroliniu mėginiu.

Dagilienė, Roberta. Modeling of Polymeric Films for Microneedle Coating for Efficient Transdermal Delivery of Drugs. Master's Final Degree Project / supervisor prof. Dr. Vitalis Briedis; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian Health Science University.

Medical chemistry: Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: microneedles, skin, polymeric films, lidocaine.

Kaunas, 2021. 66 pages.

Summary

The aim of the study: to model and evaluate different polymer film compositions for microneedles as a drug delivery system, its use, efficient drug delivery (lidocaine) and dermal penetration.

The object of the work: polymer films and microneedles coated with them for drug supply.

Relevance of the work: the aim to improve the delivery of compounds to the body through the skin using microneedles, which can more efficiently and effectively transfer drugs while maintaining their biological activity.

Tasks: to model polymer film compositions for microneedles and to select them according to the film appearance, elasticity, brittleness and mechanical properties. Coat microneedle frames with selected polymer film compositions and evaluate coating quality. To evaluate the release of the drug substance (lidocaine) from the polymer film by *in vitro* studies. To investigate the penetration of the drug substance (lidocaine) into the skin *ex vivo*.

Results of the work: The composition (1.5 % carboxymethylcellulose, 5 % polyvinyl alcohol, 5 % glycerol) was chosen from the simulated polymer film compositions because it remains unchanged for two months. Exposure of the skin with microneedles coated with a polymeric composition (1.5 % carboxymethylcellulose, 5 % polyvinyl alcohol, 5 % glycerol) and 7 % lidocaine, and *ex vivo* studies, showed that lidocaine levels were higher in the dermis than in the epidermis. The use of lidocaine-coated microneedles with polymer films revealed a low amount of penetrated lidocaine compared to the amount released in the *in vitro* study 24.35 μg (97.34 %). Given the limited amount of hydrophilic phase in the biological matrix, this can be considered as a limiting factor for the dermal penetration of lidocaine *ex vivo*. The proposed way to increase the amounts of lidocaine in the skin layers is to use polymeric coatings with higher amounts of the drug substance.

Conclusions: The obtained research results provided additional insights into the penetration of lidocaine using polymer-coated microneedles as penetration-promoting systems. It was found that the application of a polymeric composition with a drug substance (lidocaine) to the skin with microneedles resulted in a 3.72-fold higher penetration of lidocaine into the dermal layer compared to the control.

Turinys

Santrumpų sąrašas	8
Įvadas	9
1. Literatūros apžvalga	10
1.1. Polimerinės plėvelės	10
1.1.1. Polimerinių plėvelių sudėtis	10
1.1.1.1 Polimerai	10
1.1.1.2 Plastifikatoriai	11
1.1.1.3 Kitos naudojamos medžiagos polimerinių plėvelių savybėms pagerinti	12
1.2. Odos anatomija	12
1.2.1. Skvarbos pro odą būdai	14
1.3. Mikroadatos	16
1.3.1. Mikroadatų tipai ir jų gamyba transderminiam vaistinių medžiagų tiekimui	18
1.3.2. Kietos mikroadatos	20
1.3.2.1. Kietų mikroadatų gamyba	20
1.3.2.2. Silikono mikroadatos	20
1.3.2.3. Metalinės mikroadatos	20
1.3.2.4. Polimerinės mikroadatos	21
1.3.3. Dengtos mikroadatos	21
1.3.3.1. Mikroadatų dengimo metodas	22
1.3.3.2. Dengtų mikroadatų formulavimas	22
1.3.4. Ištirpstančios mikroadatos	23
1.3.4.1. Ištirpstančių mikroadatų gamyba	23
1.3.4.2. Ištirpstančių mikroadatų formulavimas ir dizainas	23
1.4. Vaistinių medžiagų transportavimas mikroadatomis	24
1.5. Mikroadatų panaudojimas	24
1.6. Mikroadatų pranašumai tiekiant vaistines medžiagas pro odą	25
1.7. Lidokainas ir jo pernešimas pro odą naudojant mikroadatas	25
1.8. Literatūros apžvalgos apibendrinimas	27
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	28
2.1. Tyrimo objektas	28
2.2. Naudoti reagentai ir tirpikliai	28
2.3. Įranga ir priemonės	28
2.4. Tyrimo metodai ir metodika	29
2.4.1. Plėvelių kompozicijų gamyba	29
2.4.2. Veikliosios medžiagos įterpimas į polimerinę kompoziciją	29
2.4.3. Polimerinės kompozicijos su veikliąja medžiaga užnešimas ant mikroadatų	29
2.4.4. Lidokaino kalibracinės kreivės sudarymas	30
2.4.5. Polimerinės plėvelės atpalaidavimo tyrimai	30
2.4.6. Lidokaino skvarbos į odą <i>ex vivo</i> tyrimai	32
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	34
3.1. PVA koncentracijos parinkimas	34
3.2. Polimerinių plėvelių tyrimai	35
3.3. Mikroadatų padengtų polimerine kompozicija mikroskopavimas	43

3.4. Polimerinių plėvelių kompozicijų atpalaidavimo tyrimai	45
3.5. Lidokaino atpalaidavimo iš polimerinių plėvelių tyrimai	51
3.6. Mikroadatų padengtų polimerine kompozicija su lidokainu <i>in vitro</i> tyrimas	58
3.7. Mikroadatų padengtų polimerine kompozicija su lidokainu <i>ex vivo</i> tyrimas	59
Išvados	60
Literatūros sąrašas	61
Priedai.....	67

Santrumpų sąrašas

Santrumpos:

ASI – antigenų specifinė imunoterapija;

CNS – centrinė nervų sistema;

GLY – glicerolis;

KMC – karboksimetilceliuliozė;

MA – mikroadatos;

PAM – paviršiaus aktyvi medžiaga;

PEG – polietilenglikolis;

PGA – poliglikolio rūgštis;

PLA – polipieno rūgštis;

PMMA – polimetilmetakrilatas;

PVA – polivinilo alkoholis;

PVP – polivinilpirolidonas;

TVP – transderminis vaisto pernešimas;

VM – vaistinė medžiaga;

Įvadas

Įvairios vaistinės medžiagos organizmui gali būti tiekiamos naudojant tokias vaisto formas kaip tabletės, tirpalai, tepalai arba injekcijos naudojant inovatyvias hipodermines adatas. Kiekvienas vaisto vartojimo būdas turi savo privalumų ir trūkumų. Vartojant vaistus enteraliniu būdu, vaistinė medžiaga organizmą pasiekia neskausmingu būdu, tačiau šis būdas nėra tinkamas visoms vaistinėms medžiagoms pernešti (pvz.: įvairūs peptidai, DNR), nes jos patekusios į virškinamąjį traktą ar kepenis praranda savo struktūrą ir suskyla [43]. Taip pat yra junginių, kurie prastai pasisavinami žarnyno epitelio ląstelių, todėl konstatuojamas mažas jų bioprieinamumas. Siekiant pagerinti tokių junginių tiekimą į organizmą gali būti naudojamos hipoderminės adatos, kurios gali veiksmingiau ir efektyviau pernešti vaistines medžiagas išlaikydamos jų biologinį aktyvumą. Tačiau, kuriant ir naudojant hipodermines adatas reikia turėti sukaupus daug patirties ir žinių, nes toks vaisto formos vartojimas pacientams dažnai sukelia baimę ir nerimą, dėl jo skausmingo naudojimo [42].

Šiuolaikinė farmacinė vaisto forma, kuri gali būti taikoma oraliniam, transderminiam ir oftalminiam vartojimui yra plėvelės. Būtent ši vaisto forma išsiskiria iš kitų tuo, jog pasižymi lankstumu, mažu dydžiu, storiu ir geresnėmis vaistinės medžiagos tiekimo galimybėmis į odą nei įprastos vietinio vartojimo vaisto formos.

Projektinio **darbo tikslas** – sumodeliuoti ir įvertinti skirtingų polimerinių plėvelių kompozicijas mikroadatams, kaip vaisto pernešimo sistemą, jos panaudojimą, veiksmingam vaistinės medžiagos (lidokaino) pernešimui ir skvarbai pro odą.

Darbo uždaviniai:

- sumodeliuoti polimerinių plėvelių kompozicijas mikroadatams ir atlikti joms atranką pagal plėvelės išvaizdą, elastingumą, trapumą ir mechanines savybes;
- atrinktomis polimerinių plėvelių kompozicijomis padengti mikroadatų karkasus ir įvertinti padengimo kokybę;
- įvertinti vaistinės medžiagos (lidokaino) atpalaidavimą iš polimerinės plėvelės tyrimais *in vitro*.
- ištirti vaistinės medžiagos (lidokaino) skvarbą į odą *ex vivo*.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Polimerinės plėvelės

Polimerinės plėvelės apibūdinamos kaip plonos vientisos struktūros, paprastai jų storis yra apie 200 μm. Polimerinės plėvelės gali būti gaminamos iš įvairių polimerinių cheminių medžiagų, kurių kiekviena turi savo unikalias fizines savybes, kurios yra skirtingos ir yra pritaikomos įvairiose srityse. Nepaisant to, iš kokių skirtingų medžiagų bus pagaminta polimerinė plėvelė, ji gali būti skaidri, spalvota, lygi, šiurkšti, permatoma arba pusiau skaidri [32]. Dažniausiai polimerinės plėvelės yra gaunamos, kuomet polimerai maišomi su plastifikatoriais, kad įgautų specifinių ar būtinųjų mechaninių savybių reikalingų farmaciniam tiekimui. Pačios plėvelės turi atitikti daug reikalavimų, jog galėtų būti naudojamos farmacijoje kaip vaistų tiekimo sistema [33]. Ši vaistinių medžiagų tiekimo forma gali būti pritaikoma oraliai, bukaliniam, bei transderminiam naudojimui [34].

Plėvelės gali būti gaminamos įvairiais būdais, tačiau dažniausiai yra naudojami liejimo ir ekstruzijos metodai. Ekstruzijos metodu polimerinės cheminės medžiagos ir vaistinė veiklioji medžiaga yra sumaišoma ir perkeliama į ekstruderį, tuomet yra išlydoma. Toks lydinys per ekstruderio angą yra išliejamas į norimas plėvelės formas, kas susiformuotų pati plėvelė. Šis metodas išsiskiria iš kitų tuo, jog plėvelių gamybai reikia mažiau etapų, nėra naudojamas tirpiklis ir visos cheminės medžiagos pasiskirsto tolygiai. Tačiau pigesnis ir labiau prieinamas yra liejimo metodas. Šis metodas pasižymi savo nedidelių kaštų reikalavimais ir nereikia naudoti brangios įrangos. Liejimo metodu visos plėvelei reikalingos medžiagos yra ištirpinamos vandenyje ar kitame tirpiklyje. Po ištirpinimo yra pašalinami susidarę oro burbulai ir pagamintas tirpalas yra iš karto liejamas į norimas plėvelės formas. Vėliau yra džiovinamas, kol susiformuoja stabili plėvelė [35, 36].

1.1.1. Polimerinių plėvelių sudėtis

Gaminant polimerines plėveles reikia tikslingai pasirinkti ne tik polimero tipą, bet ir tinkamą jo koncentraciją. Jei pasirinkta polimero koncentracija galutinėje polimerinės plėvelės kompozicijoje bus per maža, galimai susiformuos plona ir trapi, bei tyrimams netinkama plėvelė. O per didelis pasirinkto polimero kiekis gali apsunkti vaistinės medžiagos atspalaidavimą iš polimerinės matricos [37]. Nuo pasirinkto polimero ir jo koncentracijos pasirinkimo priklausys kaip atrodys ir kokiomis mechaninėmis savybėmis pasižymės suformuota plėvelė bei kaip ji gebės atpalaiduoti veikliąją medžiagą iš kompozicijos [36,38]. Pasirenkant pagrindinio plėvelės polimero koncentraciją reikėtų žinoti tai, jog didinant jo kiekį pailgėja ir plėvelės suirimo laikas [35]. Norint pasiekti reikiamą vaistinės medžiagos kiekį atpalaiduojant polimerinę plėvelę būtina yra atsižvelgti į vaistinės medžiagos ir polimero suderinamumą, nes vaistinės medžiagos atpalaidavimas iš plėvelės priklauso ne tik nuo vaisto, bet ir nuo pagrindinio polimero rūšies ir koncentracijos [38].

1.1.1.1 Polimerai

Polimerai mokslinėje literatūroje yra apibūdinami kaip makromolekulės, kurios yra sudarytos iš pasikartojančių monomerinių struktūrinių vienetų, kurie tarpusavyje yra sujungti kovalentiniais ryšiais. Šios medžiagos gali būti randamos gamtoje natūraliai, tokios kaip krakmolos, pektinas, chitozanas ir kitos, ir yra vadinamos natūraliais polimerais. Tačiau, polimerai gali būti ir sintetiniai, pavyzdžiui, polivinilo alkoholis, karboksimetilceliuliozė, silikonas, polietileno oksidas ir kt. [33,39,40].

Polivinilo alkoholis (PVA) arba kitaip poli(1-hidroksietilenas), $-(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2)_n-$ yra termoplastinis, makromolekulinės linijinės struktūros polimeras. PVA yra tiekiami kaip balti bekvapiai, beskoniai, milteliai arba granulės, kurie tirpsta vandenyje, dimetilformamide ir daugiahidroksiliuose alkoholiuose, netirpsta riebaluose, aliejuose, alkenuose, arenuose. Polivinilo alkoholis gali būti naudojamas tekstilės pramonėje (šlichtavimui, apretavimui), tai taip pat yra pagalbinė vaistų gamybos medžiaga. Polivinilo alkoholio vandeniniai tirpalai yra klizai, emulgikliai. Iš polivinilo alkoholio gaminama pluoštas (iš jo daromi vienkartinio naudojimo gaminiai, chirurginiai siūlai), vandenyje tirpstančios plėvelės, liejimo formos metalurgijoje ir elektrotechnikoje, labai grynas polivinilo alkoholis naudojamas kaip kraujo plazmos pakaitalas [41].

Karboksimetilceliuliozės natrio druska (KMC) arba celiuliozės derva yra celiuliozės darinys, kurio karboksimitilo grupės yra sujungtos su kai kuriomis gliukopiranozės monomerų hidroksilo grupėmis, sudarančiomis celiuliozės pagrindą. Jis dažnai naudojamas su pagalbinėmis druskomis: tokiais kaip jo natrio druska, natrio karboksimitilceliuliozė [44]. KMC yra naudojamas maiste, kurio E numeris E466 arba E469 (kai jis fermentiškai hidrolizuojama), kaip klampos modifikatorius arba tirštiklis. Tai taip pat yra daugelio ne maisto produktų, tokių kaip dantų pasta, vidurius laisvinančių vaistų, vandens pagrindo dažų, ploviklių ir įvairių popieriaus gaminių, sudedamoji dalis. Jis naudojamas pirmiausia dėl to, kad yra didelio klampumo, netoksiškas ir paprastai laikomas hipoalergišku, nes pagrindinis šaltinis yra spygliuočių medienos plaušiena arba medvilnės linteris [45]. KMC yra plačiai naudojama maisto produktuose be glitimo ir riebiuose produktuose [46]. Įvairūs celiuliozės polimeriniai dariniai, tarp jų ir karboksimitilceliuliozė, gali formuoti biopolimerines plėveles, kurios pasižymi vidutiniu stiprumu, yra atsparios, permatomos, labilios, bespalvės, bekvapės ir gerai tirpsta vandenyje [47,48]. Natrio karboksimitilceliuliozė gerai tirpsta vandenyje ir pasižymi geromis plėvelių formavimo savybėmis. Gaminant plėveles ir naudojant šį polimerą galima sukurti labai skaidrias, lanksčias bei biologiškai skaidžias plėveles su atitinkamomis mechaninėmis savybėmis. Natrio karboksimitilceliuliozė pasižymi geromis adhezinėmis savybėmis, tačiau naudojant šį polimerą dideliais kiekiais gali suprastėti plėvelės mechaninės savybės [33,50].

1.1.1.2 Plastifikatoriai

Plastifikatorius yra apibūdinamas kaip medžiaga, kuri yra įterpiama į kitą polimerinę medžiagą arba maišoma kartu su kita polimerine medžiaga, siekiant pagerinti galutinio produkto mechanines ir fizikines savybes: lankstumą, atsparumą išorės veiksniams ir lengvą pritaikymą naudojimui [40,51]. Kuriant polimerines plėveles plastifikatoriai gali pagerinti jų lankstumą, taip pat suteikti mažesnį trapumą [52].

Plastifikatorius gali paveikti polimerinės plėvelės formavimąsi, dėl savo fizikinių savybių ir tirpumo vandenyje. Didelis hidrofilinio plastifikatoriaus kiekis gali lemti didesnę vandens koncentraciją plėvelėje ir tai nulemia didesnę vandens difuziją polimerinėje matricoje. Reikia paminėti, kad naudojant hidrofobinius – polimerinėse plėvelese sumažės vandens sugertis ir bus užpildytos „tuštumos“ plėvelėse [51]. Mokslininkai Repka ir Makginitis nustatė, jog tinkamas plastifikatorius ir jo kiekis, išorės temperatūra ir santykinė drėgmė gali paveikti vaistinės medžiagos atsipalaidavimą, drėgmės sugertį ir kitas mechanines savybes, kai polimerinės plėvelės yra formuojamos iš vandeninių tirpalų [53].

Polietilenglikolis (PEG) yra polieterio junginys, gaunamas iš naftos, gali būti naudojamas nuo pramoninės gamybos iki medicinos. Priklausomai nuo jo molekulinės masės, PEG taip pat žinomas

kaip polietileno oksidas (PEO) arba polioksietilenas (POE). PEG cheminė struktūra paprastai išreiškiama kaip $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$. [54]. Polietilenglikolis yra naudojamas kaip pagalbinė medžiaga daugelyje farmacijos produktų ir kaip skvarba didinanti medžiaga. PEG, vartojamas vaistams, skirtiems gydyti vidurių užkietėjimą turinčius vaikus. Prijungus prie įvairių baltyminių vaistų, polietilenglikolis leidžia sulėtinti nešamo baltymo išskyrimą iš sisteminės kraujotakos [55].

Plastifikatoriai turi panašius struktūrinius požymius, kaip ir polimeras, į kurį jie yra įterpti [57]. Tinkamai parinkta plastifikatoriaus koncentracija yra itin svarbi plėvelių savybėms, nes per dideli jos kiekiai gali pakenkti gaminamos plėvelės lipnumui, todėl, kad susidaro per didelė hidratacija. Taip gali atsitikti, kai naudojamas glicerolis. Jis įsiterpia tarp kiekvienos polimero skaidulos ir suardo polimero-polimero sąveiką [33]. Taigi, kuriant plėveles ir naudojant plastifikatorius, galima pagerinti mechanines jų savybes, sumažėja jos trapumas bei padidėja labilumas. Nuo naudojamo tirpiklio tipo ir jo suderinamumo su polimeru priklauso ir plastifikatoriaus pasirinkimas [35].

1.1.1.3 Kitos naudojamos medžiagos polimerinių plėvelių savybėms pagerinti

Nors polimerinės plėveles sudėtį sudaro polimeras ir plastifikatoriaus, tačiau plėvelėms savybėms pagerinti gali būti pridedama įvairių kitų medžiagų. Šios medžiagos gali pagerinti kuriamos plėvelės drėgnumą, suteikti didesnę paviršiaus įtempį ar net pagerinti plėvelės tirpumą ir vaistinės medžiagos atpalaidavimo greitį [51]. Todėl gana dažnai į plėvelių sudėtį gali būti pridedamos tokios medžiagos, kaip paviršiaus aktyvumo medžiagos, pavyzdžiui, polisorbatai, natrio laurilo sulfatas ir kitos [35].

Vaistinės medžiagos skvarbai į odą pagerinti gali būti naudojamos įvairios medžiagos. Pigiausia ir labiausiai prieinama medžiaga yra vanduo. Kai oda yra hidratuota ji palapsniui padidina pralaidumą [58]. Skvarbą į odą gali taip pat pagerinti ir kitos medžiagos, tokios kaip įvairios paviršiaus aktyvumo medžiagos, riebalų rūgštys ar tirpikliai, tokie kaip etanolis. Alkoholiai didina skvarbą, nes tirpina odoje esančius lipidų komponentus. Tačiau jų naudojimas yra ribojamas, nes sunku fiziologiškai suderinti. Taip pat, norint pasiekti tinkamą skvarbą, reikia naudoti didelius alkoholio kiekius [59].

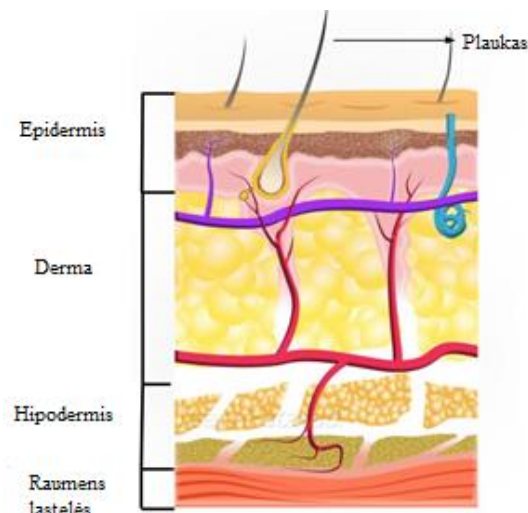
1.2. Odos anatomija

Didžiausias kūno organas yra oda, jis apima bene 10–16 % viso bendro suaugusio žmogaus kūno masės. Pagrindinė šio organo funkcija yra apsauginė, t. y. apsaugoti kūną nuo tiesioginės saulės ultravioletinių (UV) spindulių poveikio, įvairių cheminių medžiagų ir organizmų galimo poveikio.

Oda dėl didelio paviršiaus ploto ir lengvo prieinamumo gali būti paveikta ir pažeidžiama įvairių išorinių veiksnių. Pagrindinis faktorius, kuris sukelia daugelį odos pažeidimų yra saulės ultravioletinė (UV) spinduliuotė [60,61]. Žemės paviršių pasiekianti UV spinduliuotė yra sudaryta iš 95 % UVA (320–400nm) ir 5 % UVB (290–320 nm) spindulių. UVB spinduliuotės apie 70 % yra absorbuojama raginiame sluoksnyje, apie 20 % sveikame ir gyvybingame epidermyje, o apie 10 % gali paveikti dermos sluoksnį [62]. UVA spinduliuotė gali labiau paveikti gilesnę odos dermos sluoksnį [62]. Tad UV spinduliuotė gali pažeisti odą tiesiogiai veikdama ląstelių DNR struktūrą, skatindama laisvųjų radikalų susidarymą, įvairius uždegiminius procesus odoje [60].

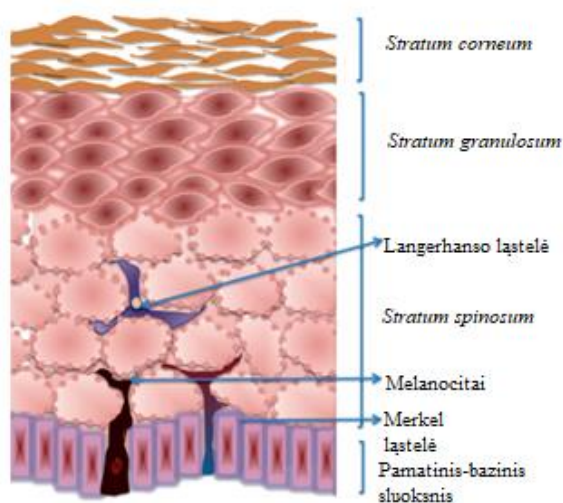
Dėl vietinio ir sisteminio poveikio, oda suteikia idealią terapinių junginių transportavimo vietą, nors dažnu atveju ji gali sukelti ir sunkumų vaistinės medžiagos prasiskverbimui pro ją [63]. Oda yra sudaryta iš 3 pagrindinių sluoksnių (žr. 1 pav.). Odos paviršiuje yra epidermis, kuris susideda iš specifinių ląstelių – keratinocitų, kurių pagrindinė funkcija yra sintezuoti baltymą-keratiną, kuris

palaiiko audinių struktūrinį vientisumą. Odos vidinis sluoksnis – derma, sudaryta iš fibrinių struktūrinių baltymų, kurie yra vadinami kalogenu. Poodinis audinys ant kurio yra derma, yra sudarytas iš mažų riebalų ląstelių skilčių, kurios dar yra vadinamos lipocitais. Visų odos sluoksnių storis skiriasi, nes tai priklauso nuo odos lokalizacijos žmogaus kūne. Storiausia oda yra delnų ir pėdų srityje, o ploniausia akių vokų zonoje [64,65].



1 pav. Odos struktūra [Adaptuota pagal [66] šaltinį]

Epidermis yra išorinis sluoksnis, kurio storis yra apie 0,05–1 mm priklausomai nuo kūno dalies. Šiame sluoksnyje yra trys pagrindinės ląstelių populiacijos: keratinocitai, melanocitai ir Langerhanso ląstelės. Keratinocitai yra vyraujančios epidermio ląstelės, kurios yra pamatinėje plokštelėje [67]. Patį epidermį galima suskirstyti į sluoksnius: pamatinį-bazinį sluoksnį (angl. *basal cell layer*), grūdėtąjį (lot. *stratum granulosum*), spygliuotąjį (lot. *stratum spinosum*) ir raginį (lot. *stratum corneum*) sluoksnius (žr. 2 pav). Kadangi oda yra nuolat atsinaujinantis organas, jo struktūriniai vienetai, kaip epidermis, turi išlaikyti santykinai vienodą ląstelių skaičių, reguliuoti jų sąveikas ir jungtis visą gyvavimo laikotarpį [64,68]. Epidermio sluoksnyje nėra kraujagyslių, todėl ląstelės turi būti aprūpinamos maistinėmis medžiagomis ir pašalinti nereikalingas medžiagas per epidermio-dermos sluoksnį difuzijos principu [69].



2 pav. Epidermio schema [Adaptuota pagal [67] šaltinį]

Raginis sluoksnis yra išorinis epidermio sluoksnis ir pagrindinis funkcinis barjeras. Teorinis šio sluoksnio modelis yra „plytų ir skiedinio“ tipo struktūros, kai plytos yra galutinai diferencijuoti negyvybingi keratinocitai, taip pat žinomi kaip korneocitai, įterpti į tarpląstelinę lipidinę matricą. Kaip korneodesmosomos (baltymų jungtys tarp korneocitų) suyra, raginiame sluoksnyje yra sukuriamos lakunarinės erdvės. Šios erdvės gali išsiplėsti ir tęstis, sukuriant skverbimosi kelią per šį sluoksnį. Taigi, šis sluoksnis dėl savo sudėtyje esančio didelio tankio ir mažo hidratacijos lygio ląstelių, veikia kaip pagrindinis odos barjeras, kuris reguliuoja dehidratacijos padarinius, neleidžia toksiškoms medžiagoms ir mikroorganizmams patekti iš aplinkos per odos paviršių [63].

Grūdėtasis sluoksnis yra sudarytas iš skirtingo storio ląstelių sluoksnių [63]. Jame gausu tokių ląstelių, kaip keratinocitai, kurie šiame sluoksnyje suplokštėja, praranda savo branduolius. Taip pat, šiame sluoksnyje yra gaminama tarpląstelinė medžiaga, kurioje gausu įvairių riebalinės sudėties junginių [70]. Po grūdėtuosiu sluoksniu esantis spygliuotasis sluoksnis susideda iš keratinocitų. Šiame sluoksnyje prasideda keratino sintezė [63,70].

Dermos sluoksnis yra integruota sistema susidedanti iš pluoštinių ir ląstelinių matricų, kurios apima nervines ir kraujagyslių struktūras [67]. Derma yra apie 0,5–5 mm storio odos sluoksnis esantis po epidermiu ir jį sudaro posluoksniai: speninė derma – kuri yra šalia pamatinės membranos ir su ja turi sąlytį, taip pat šiame sluoksnyje gausu kraujagyslių ir juntamųjų nervų šaknelių, ir tinklinė derma – tai pagrindinė dermos dalis ir ji ribojasi sup o derma esančia hipoderma [69]. Dermoje yra daugybė ląstelių tipų, įskaitant fibroblastus, makrofagus, putliosias ląsteles ir cirkuliuojančias imunines ląsteles. Dermos sluoksnis yra atsakingas už odos elastingumą, lankstumą ir tamprumą, bei suteikia apsaugą nuo mechaninių sužalojimų ir sulaiko vandenį [67]. Šios savybės yra todėl, kad dermos sluoksnis yra sudarytas iš kolageno skaidulų. Taip pat, dermos sluoksnio viduje yra įvairių kitų struktūrų, tokių kaip kraujas, limfmazgių, plaukų folikulų, prakaito ir riebalų liaukų [69].

Hipodermis, dar kitaip literatūroje vadinamas poodinis sluoksnis, pirmiausia susideda iš riebalinių ląstelių audinio, kurios jungia kolageną ir elastano skaidulas. Šis odos sluoksnis yra reikalingas, nes izoliuoja kūną, taip, jog jis neprarastu turimos šilumos. Hipodermis taip pat apsaugo nuo išorinių fizinių smūgių poveikio [67, 69]. Šis sluoksnis yra jungiamojo audinio dalis, pro jį praeina tiek nervai, tiek kraujagyslės, o esančius tuščius tarpus užpildo riebalų ląstelės. Kuomet šiame sluoksnyje susidaro didesnis riebalų kiekis nei yra norma, pradeda formotis įvairūs nelygumai, kurie yra vadinami gravitacinėmis raukšlėmis. Tai turi didelės reikšmės endokrinei organų būklei, nes tai gali pakeisti tokių hormonų balansą.

1.2.1. Skvarbos pro odą būdai

Pagal įvairius farmacinius metodus yra galimi įvairūs vaistinės medžiagos pernešimo būdai. Jų tikslas yra pernešti atitinkamą vaistinę medžiagą į tam tikrą ar tinkamą žmogaus vietą ir norint optimizuoti tinkamą terapinį poveikį su, kuo įmanoma, mažesniu neigiamu poveikiu vartotojui. Vaistinės medžiagos pernešimo būdas nekeičia pagrindinių jo farmakodinaminių savybių, tačiau gali pakeisti farmakokinetines, todėl dėl pasikeitusių jų savybių kinta ir farmakodinaminė veikla. Nors kiekvienas vaistinės medžiagos pernešimo būdas turi ir plusų ir minusų, tačiau norint gauti tinkamus rezultatus yra pasirenkama optimaliausia vaistinės medžiagos tiekimo sistema [71].

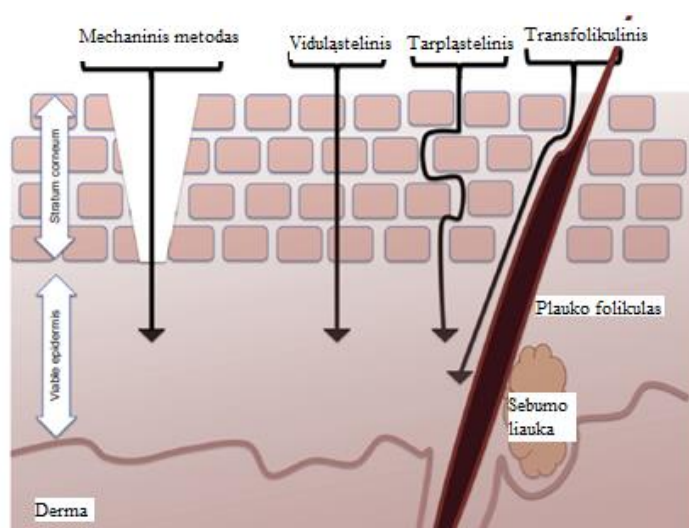
Žmogaus oda – heterogeninė sistema, tad norint įvertinti vaistinės veikliosios medžiagos sukeltą terapinį poveikį, svarbu atsižvelgti į odos hidrofilines ir lipofilines savybes. Apie 70 % vandens yra visame organizme, o iš jų 70 % yra išsidėstę skirtinguose odos sluoksniuose. Išoriniame, raginiame

sluoksnyje vandens molekulių yra labai nedaug. Gilesniame odos sluoksnyje, epidermyje, vandens yra daugiau nei raginiame sluoksnyje, tačiau mažiau nei dermoje, kurioje yra apie 80 % vandens. Tai yra todėl, kad epidermio sluoksnis yra hidrofobiškesnis ir per jį gali lengvai pereiti vandenyje netirpios ar kitaip hidrofobiškos medžiagos. Tuo tarpu, derma yra hidrofiliškesnė, nes joje yra gausus vandens kiekis, todėl pro ją gali lengvai patekti vandenyje tirpios arba kitaip hidrofiliškos medžiagos, nes jos gali sudaryti jungtis su vandens molekulėmis ir sudaryti vandenilinius ryšius [69,74].

Skvarba pro odą yra vis dar opi tema jau daugelį metų, nors oda yra gerai prieinamas organas, dėl didelio jos kiekio ir labai patraukli vieta vaistinių medžiagų pernešimui. Vaistinės medžiagos skvarba pro odą prasideda raginiame sluoksnyje [75]. Raginis sluoksnis arba kitaip *Stratum corneum* yra 3–20 μm storio, susideda iš 15–25 korneocitų sluoksnių. Tai suteikia veiksmingą barjerą nuo vandens praradimo pro odą ir išorinių medžiagų patekimo į ją. Tarpląsteliniam sluoksnyje išdėstę lipidai, jų hidrofobiškumas, komponentinė sudėtis ir pagrindinių komponentų pasiskirstymas (keramidai, cholesterolis ir laisvosios riebalų rūgštys) suteikia didesnę barjero funkciją [67]. Odos absorbcija įvairiose kūno dalyse skiriasi, ir tarp individų iš įvairių regionų, ir iš dalies susijusios su lipidų sudėties ir raginio sluoksnio storio skirtumais. Įvairūs biologiniai veiksniai gali turėti įtakos greičiui ir perkutaninio (pro odą) įsiskverbimo mastui, įskaitant anatomicinę odos vietą, individo amžių, raginio sluoksnio morfologiją ir sudėtį. Cheminės medžiagos gali skverbtis pro raginį sluoksnį šiais būdais (3 pav.):

- tarpląstelinio būdu (angl. *intercellular*), kuriame cheminės medžiagos praeina išskirtinai per lipidų matricą;
- viduląstelinis (angl. *intracellular*) arba tarpląstelinis (angl. *transcellular*) būdai, kuriuose cheminės medžiagos praeina per lipidų matricas;
- per odos priedus;
- mechaninis metodas (angl. *mechanical-delivery methods*), kad pašalinti ar pažeisti raginį sluoksnį, naudojant tokius įrankius, kaip mikroadatos, metalinius odos strypelius ir kt.

Atliekamais tyrimais *in vivo* yra matuojama absorbcija į odą, kad būtų galima įvertinti veikliosios medžiagos absorbciją pro odą ir įvertinti jos dydį, nes tai yra svarbu vertinant aktyvių junginių pasiskirstymą, kurie patenka per odą, nes jie turi pasiekti savo taikinio vietą [67].



3 pav. Schematiniai įsiskverbimo į odą keliai [Adaptuota pagal [67] šaltinį]

Tarpląstelinis ar viduląstelinis patekimo būdas dar literatūroje gali būti vadinami mikro būdais, nes jie vyksta tarp arba per ląsteles. Viduląsteliniu būdu molekulės difunduoja tik tarpląsteliniu matriksu arba kitaip tariant yra vykdoma tarpląstelinė difuzija per odos lipidų lameles [63]. Tarpląsteliniu būdu veikioji medžiaga gali pereiti arba kirsti ląstelių membranas ir taip gali difunduoti tarpląsteliniu skysčiu arba ląstelės citoplazma. Tiek vienu ar kitu būdu veikliosios medžiagos perėjusios odos raginį ir epidermio sluoksnį gali greitai prasiskverbti per kitus odos sluoksnius ir taip pasiekti kapiliarinę odos sistemą [63,72].

1.3. Mikroadatos

Kaip alternatyva enteraliniam vaistų vartojimo būdai, jau daugiau kaip prieš 100 metų buvo pradėtos kuri injekcijos pasitelkiant hipodermines mikroadatas. Bet injekcijos metu adatos dūris sukelia skausmą. Veikioji vaistinė medžiaga įterpta su hipoderminėmis adatomis gali patekti į gilesnius odos sluoksnius, ar net į raumenis, nors raumenyse reakcija gali būti silpnesnė nei odoje dėl imunologinių pokyčių. Kaip alternatyva enteraliniam ir injekcijos būdai yra transderminis vaisto pernešimas (TVP). Lyginant su enteraliniu ir injekcijos būdu pernešimu, transderminiu metodu galima išvengti metabolizmo reakcijų kepenyse. Svarbu paminėti ir tai, jog viršutinis raginis odos sluoksnis yra sudarytas iš neaktyvių korneocitų ląstelių ir tai suformuoja tinkamą barjerą vaistinei medžiagai pernešti [73].

Mikroadatos (MA) yra aštrios, į adatas panašios struktūros, kurių skersmuo ir ilgis yra mikronų diapazone. Šios adatos gali būti naudojamos neinvaziniu ir neskausmingu intraepiderminiu, intraderminiu ir transderminiu būdu įterpiant farmacinius produktus. Mikroadatas pagal vaistų tiekimo būdą būtų galima išskirti į šiuos tipus: (i) MA įsiskverbimą į odą, siekiant sustiprinti vietinio naudojimo kompozicijos skverbimąsi, (ii) medžiagų įšvirkštimą ar ištraukimą per tuščiavidures MA angas, (iii) medžiagų, esančių tirpstančiame / skaidomame adatos substrate, pernašą arba (iv) medžiagos padengimą dominančią medžiagą ant adatos paviršiaus, kad ją vėliau būtų galima pernešti [24].

Pirmą kartą mikroadatos buvo pradėtos nagrinėti aštuntajame dešimtmetyje [22], tačiau tik 1990 m. pabaigoje jos tapo reikšmingų tyrimų tema dėl mikrogamybos technologijos patobulinimų, kurie leido jas gaminti greičiau ir ekonomiškiau. Pirmajame paskelbtame pranešime apie MA, mokslininkas Henris su kolegomis aprašė silikoninių MA naudojimą, siekiant palengvinti kalceino (modelinės vaistinės medžiagos) tiekimą per žmogaus odą *in vitro* sąlygomis. Nuo to laiko mikroadatos buvo pradėtos išsamiai tyrinėti [20]. Per pastarąjį dešimtmetį buvo atlikti išsamūs MA technologijų tyrimai, naudojant įvairias medžiagas ir MA dizainus [20]. Be to, buvo sukurta daugybė MA gamybos metodų [22].

1 lentelė. Mikroadatų pranašumų ir trūkumų palyginimo lentelė [27]

Pranašumai	Trūkumai
Gali būti skiriamos didelės molekulės;	Mažas vaisto kiekis (mažiau nei 1 mg) gali būti skiriamas boliusu;
Ši sistema gali efektyviau kontroliuoti vaistų išdavimo greitį, palyginti su vaistų tiekimu per ragenos sluoksnį;	Dozavimo tikslumas gali būti mažesnis nei naudojant poodines adatas;
Išvengiama pirmojo metabolizmo kelio;	Norint išvengti dalelių „atšokimo“ nuo odos paviršiaus, gali reikėti atsargiai naudoti prietaisą; jei prietaisas nelaikomas vertikaliai, dozė gali išbėgti arba skirtingais laipsniais įsiskverbti į odą;
Greitesnis gijimas injekcijos vietoje, nei naudojant poodinę adatą;	Ragenos ir kitų odos sluoksnių storis tarp asmenų skiriasi, todėl dalelių įsiskverbimo gylis taip pat gali skirtis;
Palengvina vartojimą;	Pasikartojanti injekcija gali sutraukti venas;
Sumažina mikrobu įsiskverbimą, palyginti su poodine adata, MA pramuša tik epidermį;	Išorinė aplinka, tokia kaip odos hidratacija, gali turėti įtakos pernašai;
Norimas vaistas gali būti nukreiptas į konkrečią odos vietą;	Pašalinus pleistrą, mikroadatos galiukas gali nutrūkti ir likti odoje;
Padidėjęs vaisto veiksmingumas gali sumažinti dozę;	Suspaustas odos audinys gali užblokuoti tuščiavidures mikroadatas;
Greitą vaistų tiekimą galima pasiekti, sujungus mikroadatas su elektra valdoma mikropompa;	

Mikroadatos (MA) yra visiškai naujas būdas, kuris pirmiausiai buvo naudojamas siekiant įveikti įprastinius TVP ribotumus. Tobulėjant technologijoms po devintojo dešimtmečio buvo sėkmingai pagaminta daug ir įvairaus tipo mikroadatų [73]. MA yra minimaliai invazinis įtaisas, kuris įveikia raginio sluoksnio barjerą, tokiu būdu pasiekama odos mikrocirkuliaciją ir rezultate gauname vaistinės medžiagos pernašą per odą. Iš įvairių medžiagų (silicio, metalo, polimero) yra gaminamos MA (50–900 μm aukščio, iki 2000 μm) [19] naudojant mikrogamybos metodą [20] ir gali sėkmingai suardyti odos paviršinį sluoksnį. MA yra dedama ant odos paviršiaus ir neskausmingai praduria epidermį, sukurdamos mikroskopines poras, per kurias vaistinė medžiaga pasklinda į odos sluoksnius. MA yra pakankamai ilgos, kad prasiskverbėtų į dermą, tačiau yra pakankamai trumpos ir siauros, kad būtų išvengta odos nervų stimuliacijos ar odos kraujagyslių punkcijos [20]. Taigi, vaistų pernešimas gali būti efektyvus, MA gali prasiskverbti į gilesnius odos sluoksnius be didelio skausmo bei pasižymėti mažesniu invaziškumu, nei naudojant hipodermines adatas, kurias naudojant iškyla rizika sužaloti nervinius audinius ir/ar kraujagysles [73].

Bėgant metams, MA ir jų gamybos technologijos tobulėja ir toliau. Jau yra nustatyta, jog naudojant mikroadatas galima per odą pernešti tokias medžiagas kaip DNR, insuliną, įvairius oligonukleotidus ar net vakcinas, bei žmogaus augimo hormoną. Tad jau yra žinoma, jog mikroadatos turi būti mechaniškai kietos ir stiprios, kad galėtų paveikti odos raginį sluoksnį, tačiau ir kartu, jos turi būti pakankamai mažos, kad būtų sukeltas kuo mažesnis skausmas vartotojui. Būtent už šias mechanines

MA savybes atsakingi parametrai yra gana komplikuoti, nes jie turi būti tiksliai nustatyti ir įvertinti kartu su adatos tankiu, dydžiu, geometrija ir iš kokios medžiagos bus gaminama pati MA. Visi šie parametrai turi įtakos VM pernešimo efektyvumui per odą. Tad, kuriant naujas mikroadatas reikia atsižvelgti į jų gamybos optimizavimą ir tinkamumą, taip pat ir patikimumą, jų gebėjimą neskausmingai pernešti VM [73].

1.3.1. Mikroadatų tipai ir jų gamyba transderminiam vaistinių medžiagų tiekimui

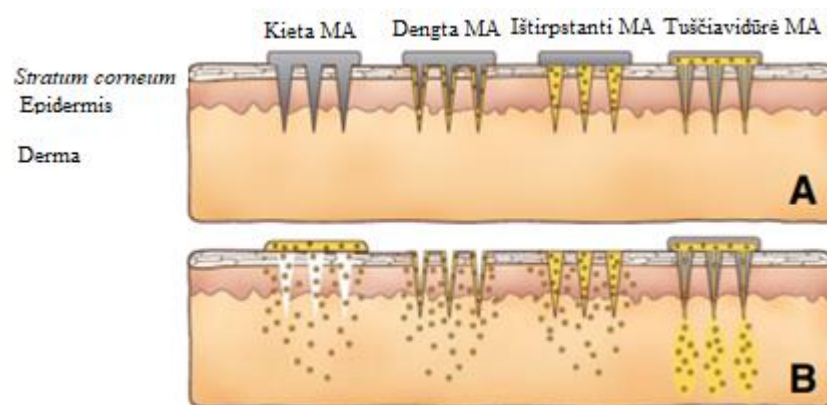
Atskiros mikroadatos buvo tyrinėjamos dešimtmečius, o jau 1970-aisiais buvo pradėti kurti pigūs mikroadatų rinkiniai, skirti vaistų pernašai, nors jų efektyvumas buvo labai žemas. Vis dėlto, mikroelektronikos pramonės gamybai tobulėjant tik 1990 m. mikroadatų gamyba buvo patobulinta, nes gamybai buvo reikalingi specialūs mikrogamybos įrankiai, kurie būtų tinkami farmacijos produktų tiekimui [23].

Pačios pirmosios mikroadatos buvo pagamintos iš silicio. Technologijoms keičiantis mikroadatos buvo pradėtos gaminti ir iš kitų medžiagų, įskaitant metalą, polimerą, stiklą ir keramiką, įvairių formų ir dydžių. Dauguma mikroadatų gamybos būdų yra pagrįsti įprastu mikrogamybos mikrostruktūrų pridėjimu, pašalinimu ir kopijavimu būdais, naudojant fotolitografinius procesus, silicio raizymu, pjovimu lazeriu, metalo galvanizavimu [24].

Apskritai, mikroadatos gali būti klasifikuojamos, kaip kietos mikroadatos išankstiniam audinių apdorojimui, vaistais dengtos mikroadatos, tirpstančios mikroadatos ir tuščiavidurės mikroadatos. Kaip schematiškai pavaizduota 4 pav. kiekviena iš šių mikroadatų konstrukcijų įgalina vaistinių medžiagų tiekimą skirtingais mechanizmais.

- kietosios mikroadatos (*ang. Solid MN*) gali būti naudojamos išankstiniam odos paveikimui. Tuomet, kai oda yra paveikiama mikroadatomis, kad susidarytų mikronų dydžio poros ir ant jų būtų galima tepti vaistus, kurie lėtai skverbiasi per jas.
- mikroadatos, taip pat gali būti padengtos nešikliu su vaistine medžiaga (*ang. Coated MN*), paprastai naudojant vandenyje tirpių cheminių medžiagų kompoziciją. Paveikę odos paviršių mikroadatomis, cheminių medžiagų kompozicija su veikliąja medžiaga yra ištirpinama nuo mikroadatų į odą, po to, kai mikroadatos yra pašalinamos.
- arba mikroadatas galima pagaminti iš vandenyje tirpaus arba biologiškai skaidaus polimero, kuris savo sudėtyje turėtų įkapsuliuotą vaistinę medžiagą mikroadatos smailėje (*ang. Dissolving MN*). Tokios mikroadatos visiškai ištirpsta arba suyra odoje, tokiu būdu atpalaiduojant vaistines medžiagas.
- galiausiai tuščiavidurės mikroadatos (*ang. Hollow MN*) gali būti naudojamos skystų preparatų infuzijai į odą arba, kaip alternatyva, difuzijai į odą per adatos angą.

Šie pavyzdžiai apibūdina vaistinių medžiagų tiekimą per odą naudojant mikroadatas. Tačiau gali būti naudojami ir tokie junginiai, kaip vakcinos ar diagnostiniams tyrimams naudojamos medžiagos. Be to, gali būti tiekiami į kitus audinius, pavyzdžiui akis.



4 pav. Vaisto tiekimo į odą metodai, naudojant mikroadatas (MA) [Adaptuota pagal [24] šaltinį]

Mikroadatos pagal savo struktūrą gali būti klasifikuojamos į lygiagrečias, kuomet adatos yra išsidėsčiusios lygiagrečiai substrato plokštei, ir į plokštumines, kuomet adatos yra išsidėsčiusios statmenai plokštumoje. Abu tipai turi tiek pliusų, tiek minusų. Tarkime, lygiagrečių mikroadatų tankis gali būti gana didelis, lyginant su plokštuminėmis, o tai turi įtakos norint padidinti VM efektyvumą, tačiau didelio tankio adatas sunku padaryti ilgas, naudojant liejimo ar ęsdinimo metodus. O jei MA išdėstytos statmenai plokštumoje, tuomet jų tankis negali būti didelis, bet jų ilgis gali būti lengvai keičiamas [76,77].

2 lentelė. Medžiagų, naudojamų mikroadatams paruošti, sąrašas [27]

Metalas	Sintetinis polimeras		Natūralus polimeras
	Biologiškai suyrantis	Nesuyrantis biologiškai	
Silikonas	Polipieno rūgštis (PLA)	Polivinilo acetatas (PVA)	Termoplastinis krakmolos
Nerūdijantis plienas	Poliglikolinė rūgštis (PGA)	Algino rūgštis	Karboksimetilceliuliozė
Titanas	Polipieno-ko-glikolinė rūgštis (PLGA)	„Gantrez AN-139“, metilvinileterio ir maleino anhidrido kopolimeras (PMVE / MA)	Amilopektinas
Mezoporinis silicis	Polikarbonatas	Karbopolis 971 P-NF	Dekstranas, galaktozė, chondroitinis sulfatas
	Polivinilpirolidonas (PVP)	Polyeterimidas	Maltozė

Taip pat mikroadatas galima suskirstyti į tris kategorijas: kietosios, skaidomosios / tirpiosios ir tuščiavidurės. Medžiaga, iš kurios bus gaminamos mikroadatos, turi būti parinkta, remiantis tokiais kriterijais, kaip, pakankamas mikroadatos mechaninis tvirtumas, kad ji galėtų patekti į odą, ir kontroliavimas, ar yra greitas vaisto išsiskyrimas, kaip tikimasi ir jog gaminimo procesas nepažeistų jautrių biomolekulių. Mikroadatos gali būti pagamintos naudojant stiklą, silicį ir metalus (2 lentelė). Taip pat yra ištirtas polimerų panaudojimas mikroadatų formavimui: kietos mikroadatos buvo

pagamintos naudojant cheminius arba biologiškai skaidžius polimerus [25]. Metalinės mikrodatos yra brangios, biologiškai neskaidomos ir trapios. Polimerinės mikrodatos yra dažniau naudojamos, nei silicio ir metalo mikrodatos ir tai yra todėl, nes jos pasižymi, tokiomis savybėmis, kaip maža kaina, mechaniniu stiprumu ir saugumu. [26].

1.3.2. Kietos mikrodatos

Mikrodatos gali būti naudojamos gydymui skirtų odos porų suformavimui (4 pav.). Kietos mikrodatos prasiskverbia į odą arba įbrėžia ją, kad būtų padarytos skylės per kurias vaistinės medžiagos galėtų būti tiekiamos dėl vietinio poveikio odai arba dėl sisteminės pernašos patekus į odos kapiliarus. Vaistas gali būti tepamas ant odos paviršiaus virš porų, naudojant vaistine medžiaga padengtą pleistrą, kaip įprastai naudojami transderminiam vaisto tiekimui arba naudojant pusiau kietą vietiniam vartojimui skirtą formuluotę, tokią kaip tepalas, kremas, gelis ar losjonas [28].

Kietąsias mikrodatas galima naudoti ne tik kaip odos pradūrimo priemonę, bet ir kaip vaisto transportavimo priemonę, kuri yra skirta nešti ir deponuoti vaistą odoje ar kituose žmogaus audiniuose. Tai yra padaroma, kuomet mikrodatas padengiamo atitinkama vaisto forma ir ji turi būti gerai tirpstanti ir tinkama šiam procesui atlikti. Būtent šiuo metodu norima vaisto dozė gali greičiau nukeliauti į reikiamus odos sluoksnius ar kitus audinius [78,79].

1.3.2.1. Kietų mikrodatų gamyba

Gaminant kietas mikrodatas didžiausias dėmesys yra skiriamas jų mechaniniam stiprumui, pasirenkant tinkamą mikrodatos gamybos medžiagą ir jos geometriją, ir sumažinanti jėgą, reikalingą mikrodatų įterpimui į audinį, padidinant antgalio aštrumą. Kietos mikrodatos gali būti gaminamos iš įvairių medžiagų, įskaitant silicį [29]; nesuyrantys polimerai, tokie kaip metilvinileterio ir maleino anhidrido kopolimeras (PMVE / MA), polikarbonatas ir polimetilmetakrilatas (PMMA); biologiškai skaidūs polimerai, tokie kaip poli-pieno-ko-glikolio rūgštis (PLGA), poliglikolio rūgštis (PGA) ir polipieno rūgštis (PLA); vandenyje tirpūs junginiai, įskaitant maltozę; metalai, įskaitant nerūdijantį plieną, titaną, nikelį ir keramiką (5 pav.) [24].

1.3.2.2. Silikono mikrodatos

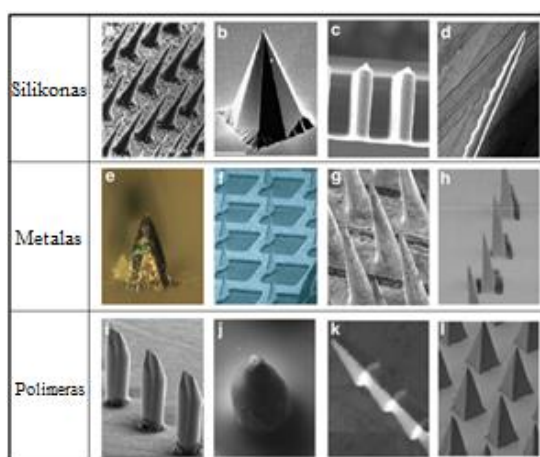
Mikrodatų gamybos procesas priklauso nuo to iš kokios medžiagos yra gaminama adata ir jos geometrijos. Trumpos silikono mikrodatos yra paruošiamos naudojant sausąjį silikono apdirbimo procesą. Kristalinis šlapiasis silikono apdirbimo metodas išsiskiria tuo, jog yra naudojamas šarminis tirpalas norint gauti kietas mikrodatas. Šis apdirbimo metodas gali sumažinti gamybos sąnaudas, palyginti su sausu apdirbimu [24].

1.3.2.3. Metalinės mikrodatos

Pagaminti metalines mikrodatas yra naudojama trimatė lazerinė apdirbimo technika, pjaustant lazeriu, šlapiu apdirbimu ir metalo galvanizavimo metodais. Eilutės kietųjų iš metalo pagamintų mikrodatų buvo gaminamos tiesiogiai, tuo tarpu mikrodatų dvimačiai masyvai buvo sudaryti pjaustant mikrodatas į nerūdijančio plieno ir titano metalo lakštus ir tada sulenkiant juos 90° kampu iš lapo plokštumos. Dvimatės metalinės mikrodatos taip pat gali būti gaminamos iš metalo galvanizavimo metodu arba be jo [24].

1.3.2.4. Polimerinės mikroadatos

Mikroadatos buvo gaminamos fotolitografijos metodu, naudojant optiškai kietėjančius polimerus, kurie yra paprastai naudojami kaip pagrindinės struktūros liejant ultravioletine (UV) spinduliuote kietinamiems polimerams, kurie yra plačiai naudojami mikroadatų gamybai. Polimetilmetakrilatas (PMMA), dar žinomas kaip akrilas, taip pat buvo naudojamas mikroadatų matricoms gaminti naudojant rentgeno spinduliuotę ir vertikaliają rentgeno spinduliuotę, žinoma kaip litografijos, galvanizacijos ir liejimo (LIGA) technika. Naudojant šiuos metodus, gali būti pagaminamos kelių milimetrų aukščio mikroadatos su dideliu kraštinių santykiu naudojant standartinę kontaktinės litografijos įrangą. Trimačių mikrostruktūrų gamybai buvo naudojamas fotonų inicijuotas polimerizacijos metodas. Taikant šį metodą, infraraudonųjų spindulių ultragarsinis impulso lazeris buvo sufokusuotas į fotocheminę dervą, kad susidarytų trimatės mikrostruktūros, naudojant nuoseklių sluoksnių gamybos būdą [24].



5 pav. Kietos mikroadatos, pagamintos iš silikono, metalo ir polimero [Adaptuota pagal [24] šaltinį]

Ultravioletinės spinduliuotės kietinami polimerai turi silpnesnį mechaninį stiprumą palyginti su siliciu ir metalu. Paprastai silikono polimeras (polidimetilsiloksanas, PDMS) pilamas ant pagrindinės mikroadatų struktūros, kad po sukietėjimo susidarytų atvirkštinė forma. Polivinilo alkoholis (PVA), silicis ir aliuminis taip pat buvo naudojami kaip formuojančios medžiagos pakartoti polimerų mikroadatas. Tuomet formos gali būti užpildytos aukštesnėje temperatūroje, nei išlydytos ar suminkštintos, termoplastika, tokia kaip polikarbonatas ir PMMA, kad aušinant ir sukietėjant susidarytų neskaidomos mikroadatos. Papildomai gali būti pridedami įvairūs biologiškai skaidūs polimerai ir vandenyje tirpūs polimerai, kad būtų galima kapsuliuoti vaistines medžiagas mikroadatų matricoje ir, kad vėliau jie galėtų patekti į odą.

1.3.3. Dengtos mikroadatos

Dengtos mikroadatos gali būti naudojamos ne tik kosmetologijoje, bet ir taip pat kaip pernašos priemonės, skirtos pernešti ir kaupti vaistą odoje ar kituose audiniuose (4 pav.). Tai galima padaryti dengiant mikroadatas vaistine medžiaga, kuri yra tinkama dengti ir vėliau yra ištirpinama (5 pav.). Tokiu būdu norima dozė yra įvedama į mikroadatas, vaistas greitai patenka į audinį. Vaistinės medžiagos dozė, kuri gali būti skiriama tokiu būdu, yra ribota iki tokio kiekio, kuris gali būti padengtas ant mikroadatų galiuko ir pagrindo, kuris paprastai yra mažesnis nei 1 mg mažiems mikroadatų masyvams [24].

1.3.3.1. Mikrodatų dengimo metodas

Mikrodatas padengti galima pasitelkiant įvairius metodus, tokius kaip panardinimą ar purškimą, naudojant vandeninį tirpalą, kuris turėtų padidėjusį klampumą, kuris leistu išlaikyti daugiau kompozicijos ant mikrodatų džiovimo metu. Purškimo metodas nėra plačiai taikomas, dėl to, jog ne kiekvienas MA strypelis gali pasidengti vienodu kiekiu purškiamos kompozicijos, todėl jis vis dar yra tobulinamas. Vienodai dangai ant MA išgauti yra atliekamas panardinimas, vieną ar kelis kartus, kuomet MA yra įmerkiamos į dengimo tirpalo vonią, taip kiekvienas MA strypelis yra padengiamas plonu sluoksniu ir toliau yra paliekamas išdžiūti. Ši procedūra gali būti kartojama tiek kartų, kad pilnai pasidengtų MA strypeliai dengiama medžiaga [24].

1.3.3.2. Dengtų mikrodatų formulavimas

Norint tinkamai suformuluoti mikrodatams skirtas polimerines kompozicijas reikia atsižvelgti į keletą aspektų. Pirma, kontroliuojamas kompozicijos drėgnumo lygis ir vaistinės medžiagos pasiskirstymas ant mikrodatų pagrindo, norint gauti vienodą dangą ant MA paviršiaus. Padidėjęs dengimo tirpalo klampumas ir sumažintas dangos tirpalo kontaktinis kampas su pagrindu (pvz., pridėdant paviršiaus aktyvių medžiagų) gali pagerinti kompozicijos drėgnumo lygį ir dangos storį. Antra, danga turi būti tirpi ne tik vandenyje, bet ir vandeninėje dangos kompozicijoje, bet taip pat turi pasižymėti greitai ir visiškai dangos ištirpimu odoje. Trečia, džiovintos dangos mechaninis stipris turėtų būti pakankamai aukštas, kad danga laikytųsi prie mikrodatos jai įsiterpus į odą. Ketvirta, dengimo tirpalo pagalbinės medžiagos ir tirpiklis turėtų būti saugūs žmonėms ir neturėtų trukdyti ar kitaip paveikti veikliosios medžiagos kompozicijoje. Galiausiai dengimo procesas taip pat neturėtų pažeisti vaistinės medžiagos ir turėtų būti suderinamas su pramoniniais vaistų gamybos procesais.

Mikrodatų padengimui palengvinti yra naudojamos įvairios paviršiaus aktyviosios medžiagos, tokios kaip, polioksietileno sorbitolio esteris (Tween 20). Jos yra naudojamos norint pagerinti padengimo procesą ant mikrodatų paviršiaus. Tirštikliai, tokie kaip karboksimetilceliuliozės natrio druska (KMC), metilceliuliozė, sacharozė, hialurono rūgštis, natrio alginatas, polivinilpirolidonas (PVP), glicerolis buvo naudojami padidinti dangos storį. Į dengiamojo tirpalo kompozicijas buvo dedami stabilizatoriai, tokie kaip sacharozė, gliukozė ir inulinas siekiant sumažinti bioaktyvių vaistų žalą dengimo / džiovimo proceso metu [24].

Neseniai buvo ištirtas dengtų MA pavyzdys, kuomet buvo atliekama antigenų pernaša naudojant specifinę imunoterapiją (ASI) I tipo diabetui gydyti [17]. Priešingai nei įprastinės vakcinacijos, kurių tikslas - suaktyvinti imuninę sistemą, šia terapija yra siekiama skatinti antigeno toleranciją, kaip priemonę gydyti autoimunines ligas [18]. MA puikiai tinka šiam tikslui įgyvendinti, nes yra nukreipta į odos dendritines ląsteles su antigenu, esant minimaliai invazijai. Iššūkis yra suformuluoti tokias medžiagas, kurias MA galėtų pernešti į odą ir tai yra susiję ne tik su dozavimu, bet ir su dengto antigeno biologinio aktyvumo palaikymu, kuriam įtakos gali turėti tirpikliai, naudojami dangos formavimui, ir sudėtingi procesai naudojami MA padengimui [13]. Šiuo konkrečiu atveju, taip pat yra svarbu parinkti tinkamas pagalbines medžiagas, kurios neskatinėtų nespecifinio uždegiminio atsako.

Dengtos MA, šiuo metu susilaukė didelio dėmesio, dėl gamybos paprastumo ir galimybės įterpti reikiamas vaistines medžiagas. Dengtos MA buvo naudojamos klinikinėms įvairių medžiagų pernašoms, įskaitant desmopresiną (vaistas, cukriniam diabetui gydyti) [2], gripo vakciną [3],

plazmidės DNR [4], siRNR [5], lidokainą [6], priešskydinės liaukos hormoną- paratiroidiną [7], botulino toksiną [8], tymų vakciną [9], insuliną [10] ir žmogaus augimo hormoną- somatotropiną [12].

1.3.4. Ištirpstančios mikroadatos

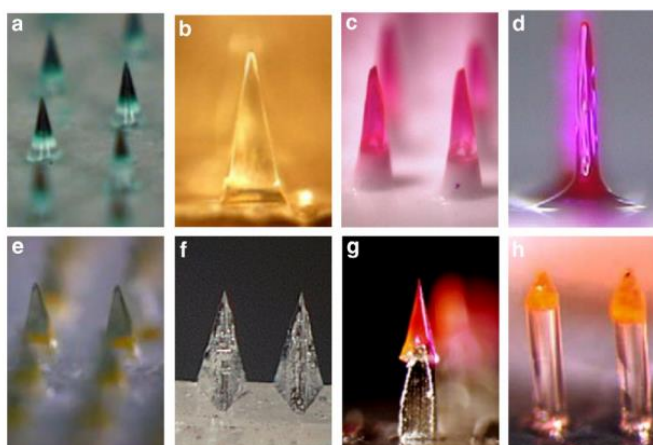
Ištirpstančios mikroadatos, priešingai nei dengtos MA, polimerinės mikroadatos buvo sukurtos ir pagamintos taip, jog visiškai ištirptų odoje ir nepaliktų po naudojimo biologiškai pavojingų medžiagų (4 pav.). Paprastai šios mikroadatos yra gaminamos tik iš saugių, inertinių, vandenyje tirpių medžiagų, tokių kaip polimerai ir cukrai, kurie ištirpsta odoje po kontakto. Ištirpstančios mikroadatos gali būti naudojamos, siekiant padidinti odos pralaidumą. Į šias mikroadatas vaistinės medžiagos dažnai būna kapsuluojami, kad jie galėtų patekti į oda panašiai, kaip dengtos mikroadatos [24].

1.3.4.1. Ištirpstančių mikroadatų gamyba

Tirpstančios mikroadatos buvo pagamintos daugiausia naudojant mikroformas, kuomet liejant tirpikliu (vandeniui kaip įprastu tirpikliu), pripildytą polimero tirpalo, kuriam leista sukietėti formoje, ir skysto monomero polimerizaciją *in situ* formoje (6 pav.). Įvairios medžiagos, tokios kaip dekstranas, dekstrinas, PVP, PVA, fibroinas buvo ištirpinti vandenyje, įpilti į formos ertmes ir leidžiama išdžiūti, kartais papildomai naudojant vakuumą ir (arba) išcentrinę jėgą [24]. Išlydyta maltozė buvo išpilta į formas ir leista jai sukietėti. Taikant šį metodą, N-vinilpirolidonas ir (arba) metakrilo rūgštis buvo pridėta į skystas monomero formas ir polimerizuojama veikiant ultravioletiniams spinduliams.

1.3.4.2. Ištirpstančių mikroadatų formulavimas ir dizainas

Šilumai jautrūs junginiai, tokie kaip baltymai ir antigenai, turėtų būti įkapsuliuoti į mikroadatas nepakenkiant jų struktūrai. Pvz., ištirpstančios mikroadatos buvo gaminamos iš hidrofiliųjų polimerų, išlietų vandeniniame tirpale kambario temperatūroje ir atmosferos slėgyje arba vakuume. KMC pagrindu pagamintos mikroadatos buvo gaunamos jas centrifuguojant, kad būtų išvengta mažų tuštumų susidarymo mikroadatų matricijoje, kurie silpnina kompozicijos struktūrą [24].



6 pav. Ištirpstančios MA, pagamintos iš vandenyje tirpių polimerų ir biologiškai skaidžių polimerų [Adaptuota pagal [24] šaltinį]

Daugelis ištirpstančių mikroadatų yra įterpiamos į odą ir ištirpsta per 5 minutes. Norėdami sutrumpinti šį laiką, MA galvutės buvo atskirtos nuo veleno per kelias sekundes ir liko imobilizuotos į odą, kad ištirptų vėliau. Priešingai, biologiškai skaidžios polimerų MA turi būti įterptos ir likti odoje

bent keletą dienų, kad būtų veiksmingai panaudotos jų kontroliuojamo atpalaidavimo skilimo savybės, užtikrinančios kontroliuojamo atpalaidavimo išsiskyrimą į odą iki mėnesių trukmės [24].

Kadangi mikrodatos gali silpnai paveikti atitinkamus odos sluoksnius, kartais yra pageidautina įkapsuliuoti vaistines medžiagas tik mikrodatų galiukuose. Vaistinės medžiagos turi buvo lokalizuotos mikrodatų galiukuose, formuojant daugiasluoksnes MA, naudojant nuoseklius skirtingų kompozicijų polimerinius tirpalus [24].

1.4. Vaistinių medžiagų transportavimas mikrodatomis

Oda yra ne tik stiprus barjeras, bet ir naudinga teikiant bioaktyvius junginius. Mikrodatos paprastai buvo įvedamos ligoms gydyti didinant skverbimąsi ir pernešant vaistines medžiagas. Šiuo metu mikrodatos yra naudojamos vis daugiau sričių, įskaitant imunobiologinį gydymą, ligų diagnozavimą ir kosmetikos naudojimą [31].

Kietosios mikrodatos įsiskverbia į odą ir sukuria nedideles skylės, pro kurias vaistinė medžiaga gali transportuotis į gilesnius odos sluoksnius ir ten sukelti vietinį poveikį odoje arba net sisteminių poveikį kapiliaruose. Kietosios MA gali būti naudojamos ne tik odos pradūrimui, bet ir vaistinės medžiagos transportavimui, kuri būtų skirta nešti ir deponuoti vaistą odoje ar kituose audiniuose. Tai yra atliekama, kuomet mikrodatos yra atitinkamai padengiamos vaisto forma. Pasirinkta vaisto forma turi gerai tirpti ir būti tinkama šiam procesui atlikti.

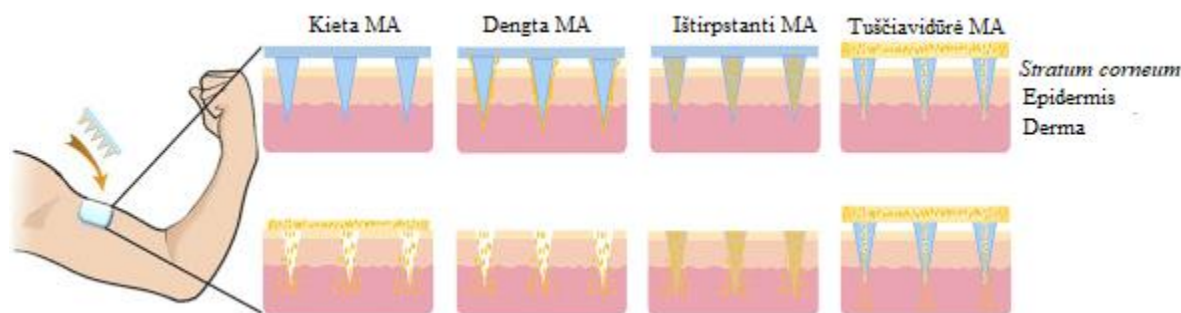
Vaistinės medžiagos kiekis, kuris yra užnešamas ant mikrodatų yra sąlyginai ribotas, ir dažnu atveju yra mažesnis nei 1 mg, jei MA yra nedidelės ir neviršija 1000–2000 μm. Priklausomai nuo mikrodatos ji gali būti padengta įvairiais būdais, tokiais kaip purškimas ar mirkymas, kuomet yra naudojami vandeniniai tirpalai arba tirpalai, kurių tikslas padidinti klampumą, prailginti išsilaikymą ant mikrodatų, tam tikslui įgyvendinti yra pridedamos paviršiaus aktyviosios medžiagos (PAM) ar kiti aktyvūs junginiai, kurie apsaugo MA nuo išdžiūvimo. MA dažniausi padengiamos kuomet jos yra panardinamos vieną ar kelis kartus į vonelę su tirpalu ir stengiantis nepažeisti adatų ir jų pagrindo [78,79].

1.5. Mikrodatų panaudojimas

Pažeidus odą mikrodatomis, joje atsiranda mikro dydžio skylutės, kurios odoje ilgai neišlieka, nes oda turi savybę greitai atsistatyti. Nors iš pirmo žvilgsnio, tai atrodo nenaudinga, tačiau greitas odos pažeidimo atsistatymas yra naudingas saugumo tikslui, kad būtų išvengta infekcijų ar odos užteršimo. Yra nustatyta, jog MA pažeista oda po 2 valandų visiškai atgauna savo barjerines savybes, jeigu pažeidimo vietos nėra užsikimšusios ar blokuojamos, tačiau jeigu taip nutinka, tuomet oda atsigauna tik po 3–40 valandų laikotarpio [78,79]. Kuomet po MA dūrio odoje atsiranda pažeidimai, jie gali sukelti trumpalaikį ir lengvą odos paraudimą, kitaip dar vadinama eritemą. Skirtingas kietųjų MA dydis gali sukelti skirtingas pažeidas odoje: 200 μm adatos gali sukelti kraujo tekėjimą, 400 μm adatos sukelia didesnę eritemą, tačiau pagal atliktus tyrimus, eritema išnyksta po keletos valandų ar dienų [79,80]. Naudojant MA pažeidimai galimi tik odos paviršiuje, o naudojant švirkštus galime pažeisti gilesnius odos sluoksnius ar audinius ir tai gali sukelti rimtas komplikacijas. Pagal iki šiol atliktus tyrimus su gyvūnais ar žmonėmis, kuomet VM tiekimui buvo naudojamos mikrodatos, apie odos paviršiuje sukeltas infekcijas nebuvo pranešta. Taigi, galime teigti, jog MA atitinka keliamus lūkesčius ir mažai tikėtina, jog gali sukelti rimtus pažeidimus odos paviršiuje [79].

1.6. Mikrodatų pranašumai tiekiant vaistines medžiagas pro odą

19-ojo amžiaus pradžioje metodai, skirti pagerinti vaistinės medžiagos gabenimą per odą, sukėlė didžiulį susidomėjimą atlikti išsamius tyrimus [31]. Kaip žinoma, transderminė vaistų difuzija per odą susiduria su dideliu iššūkiu dėl stipraus barjero, nepažeisto raginio sluoksnio. Transderminis tiekimas turi daug svarbių pranašumų, palyginti su injekcijomis į raumenis, po oda ir injekcijomis į odą [31]. Todėl, MA yra laikomos veiksmingas ir neskausmingas prietaisas, kurį lengva naudoti pacientams. Tai žada milžinišką pokytį pernešant makromolekules transderminio vaistų tiekimo srityje.



7 pav. Vaistų pateikimo į odą metodai, naudojant įvairius mikrodatų pleistrus ant žmogaus rankos odos [Adaptuota pagal [31] šaltinį]

Kaip schematiškai pavaizduota 7 pav., oda yra sudaryta iš trijų sričių: raginio sluoksnio, epidermio ir dermos. Raginis sluoksnis (10–20 μm) yra viršutinis odos sluoksnis, neleidžia makromolekulėms patekti į jį ir minimalizuoja drėgmės praradimą. Epidermio sluoksnyje (150–200 μm) yra gyvybingos ląstelės be nervinių tinklų, jame nėra kraujagyslių. Štai kodėl MA, skirtos transderminiam tiekimui, įterpiant į odą be skausmo. Derma (3–10 mm), apimanti nervų galūnes ir kraujagysles, daugiausia skirta palaikyti odą [31].

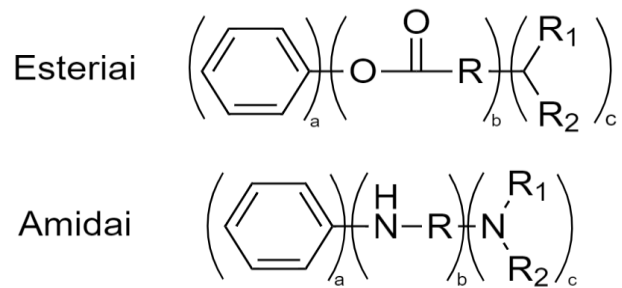
1.7. Lidokainas ir jo pernešimas pro odą naudojant mikrodatas

Lokalūs anestetikai – vaistai, kurie sukelia jutimų išnykimą, trikdo neuronų depoliarizaciją ir impulsų sklaidimą į centrinę nervų sistemą (CNS). Jie yra klasifikuojami į esterius arba amidus, nuo to priklauso skirtinga jų farmakokinetika bei skirtinga veikimo trukmė. O hidrofilinės dalies jonizacija lemia jų gebėjimą pereiti lipofilinę ląstelės membraną [56].

Anestezija klasifikuojama pagal veikimo trukmę. Pavyzdžiui trumpalaikė anestezija, atliekant mažos apimties operacijas. Dar smulkiau skirstoma į: laidinę (spinalinę; epiduralinę; kaudalinę), kai anestetikas švirkščiamas šalia nervinio kamieno; infiltracinę - taikoma prieš chirurgines operacijas, kai anestetikas švirkščiamas į paviršinius audinius, tada giliau, taip vaistas “infiltruojamas” (dar vadinama pasluoksninė); paviršinė/vietinė (angl. *topical*) kai anestezuojama oda arba gleivinė, toje vietoje, kur anestetikas suleidžiamas [56].

Lidokainas yra prieinamas kaip sąlyginai nebrangus amido tipo lokalus anestetikas, kuris išrašomas milijonus kartų per metus įvairių pasaulio šalių pacientams. Jis yra įtrauktas į Pasaulio Sveikatos Organizacijos (PSO) svarbiausių vaistų sąrašą [49].

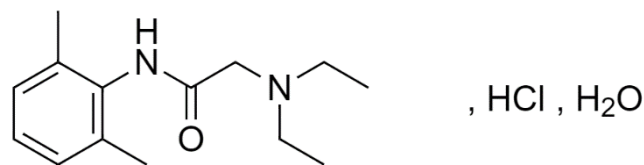
Bendrai lokalūs anestetikai sudaryti iš lipofilinės (benzeno žiedas), jungiamosios (esteris/amidas) ir hidrofilinės dalių (8 pav.) ir yra skirstomi į esterius ir amidus [56].



8 pav. Lokalių anestetikų klasifikacija: a - lipofilinė dalis; b - jungiamoji dalis; c - hidrofilinė dalis

Lidokainas (angl. *lidocaine*) – pirmas amido tipo lokalus anestetikas, kuris pirma kartą susintetintas švedų chemiko Nilso Lofgreno 1943 metais ir buvo pavadintas ksilokainu. Jo kolega Bengtas Lundqvistas atliko pirmąją anestezijos injekciją sau pačiam eksperimentiniais tikslais. Molekulės struktūra pavaizduota (9 pav.). Molekulinė formulė: $C_{14}H_{23}ClN_2O$, H_2O . Sisteminis IUPAC pavadinimas: 2-(Dietilamino)-N-(2,6-dimetilpenil)acetamido hidrochlorido monohidratas.

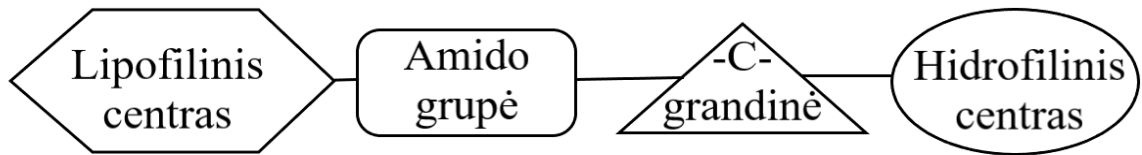
Lidokainas plačiai naudojamas vaistas, nuo to laiko kai buvo susintetintas ir registruotas. Dėl savo anestezinio poveikio plačiai pritaikomas įvairaus tipo operacijų metu bei atliekant smulkias procedūras. Šio vaisto veikimo principas grindžiamas natrio jonų kanalo blokavimu (inaktyvinimu) [1]. Jis nepasižymi gausybe šalutinių poveikių, tačiau skirianti šią vaistinę medžiagą, turėtų būti atsižvelgta į lidokaino sukeltą sisteminių poveikį.



9 pav. Lidokaino hidrochlorido monohidrato struktūrinė formulė

Vaistas skirtas: kūno dalių nejautrai sukelti nedidelių chirurginių procedūrų metu. Jis nuslopina nervų gebėjimą perduoti skausmo signalus į smegenis, todėl skausmo pojūtis išnyksta. Suleistas pradeda veikti po kelių minučių, o po chirurginės procedūros poveikis lėtai išnyksta.

Nuo molėkulės struktūros priklauso jos farmakologinis poveikis, kitaip sakant aktyvumas. Lidokaino molekulės struktūrą galima suskirstyti į keturias pagrindines dalis (10 pav.), kitiems lokalaus tipo anestetikams galima taikyti panašius skirstymo principus. Lipofilinis centras yra būtinas anesteziniam aktyvumui: lidokaino molekulės benzeno žiedas jungiasi prie Na^+ jonų kanalo α subvieneto IVS6-Tyr segmento ir inaktivuoja kanalo veikimą [81]. Lidokainas savo sudėtyje turi amido grupę, kuri yra svarbi metabolinių procesų sukeltai vaisto inaktyvacijai, dėl to amido tipo lokalus anestetikai pasižymi ilgesne veikimo trukme. Trumpos alkil grupės trikdo amidazių katalizuojamą hidrolizę, taip dar kartą prailginama preparato veikimo trukmė. Hidrofilinis centras apsprendžia molekulės bazinės savybes bei perėjimą per membranos lipidų dvisluoksnį. Alkilaminas taip pat jungiasi taikinyje prie IVS6-Phe segmento [81]. Taip pat dažnai tretinis alkilaminas formuoja vandenyje tirpias druskas tinkamas farmacinėms substancijoms ruošti (injekcijoms, infuzijoms).



10 pav. Lokalių anestetikų struktūra

Prieš kosmetinę ar dermatologinę procedūrą oda yra paruošiama naudojant mažos molekulinės masės vaistus, tačiau dengtos ir tuščiavidūrės adatos gali būti naudojamos su hidrofobiniu junginiu – lidokainu vietiniam anestezijos poveikiui sukelti [79,82].

Viename iš daugelio tyrimų, lidokainas buvo formuojamas ant netirpios polimerinės mikroadatos ir naudojamas ant kiaulių odos. Buvo nustatyta, jog lidokaino kiekis odoje yra pakankamas, kad galėtų sukelti ilgalaikę vietinę anesteziją [6]. Mikroadatos taip pat buvo testuojamos ir su žmonėmis. Tuomet lidokainas buvo švirkščiamas į žmogaus odą naudojant vienkartinius švirkštus su hipoderminėmis adatomis, o palyginimui buvo naudojamos tuščiavidūrės mikroadatos pripildytos lidokainu. Vietinė anestezija, kurią sukėlė lidokainas pasireiškė abiem atvejais, tačiau buvo pastebėta, kad skausmas sumažėja naudojant mikroadatas [79,83]. Svarbu pabrėžti, jog lidokainas greitai ištirpsta odoje, t. y. praėjus 1 minutei po dūrio mikroadata odoje susidaro reikiama anestezijai sukelti lidokaino koncentracija [83].

1.8. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Pagal atliktą literatūros analizę, galiu teigti, jog mikroadatos yra daug galimybių žadanti priemonė, kuri gali pagerinti vaistinės medžiagos pernešimą per odą. Naudojant MA yra galima nestipriai pažeisti odos paviršių, bet taip pat ir pagreitinti vaistinės medžiagos poveikį organizme su minimaliu skausmu [6]. Taigi, ateityje mikroadatos galėtų pakeisti šiuo metu naudojamas hipodermines adatas.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Tyrimo objektas

Tyrimo objektas yra polimerinės plėvelės ir jomis dengtos mikroadatos vaistinės medžiagos tiekimui.

2.2. Naudoti reagentai ir tirpikliai

- Išgrynintas vanduo (LSMU laboratorija);
- Polivinilo alkoholis (PVA), (EMPROVE, Vokietija);
- Polietilenglikolis (PEG), (Sigma-Aldrich Chemie, Vokietija);
- Karboksimetilceliuliozė (CMC), (Sigma-Aldrich Chemie, Vokietija);
- Polivinilpirolidonas (PVP), (Sigma-Aldrich Chemie, Vokietija);
- Glicerolis 87% (GLY), (Fluka, Vokietija);
- Lidokainas (MOEHS Productos Quimicos, Ispanija);
- Metanolis (Sigma-Aldrich Chemie, Vokietija);
- Etanolis 96,3% (AB „Stumbras“, Lietuva).

2.3. Įranga ir priemonės

- Elektroninės svarstyklės PBS/PBJ 4200-2M (Kern & Sohn GmbH, Vokietija);
- Analitinės elektroninės svarstyklės – SBC 31 (Scaltec Instruments Heiligenstadt, Vokietija);
- Viskozimetras *Vibro viscometer SV- 10* (A&D Company Ltd, Japonija);
- 34 mm skersmens lėkštelės (TPP Techno Plastic Products AG, Šveicarija);
- Elektroninė magnetinė maišyklė su kaitinimu *C-MAG HS7* (IKA, Vokietija);
- Automatinės pipetės (Transferpette, Vokietija);
- Maišymo inkubatorius – termostatas (GFL3032, Vokietija);
- Optinis mikroskopas *MOTIC B Series* (MoticEurope, Ispanija)
- Spektrofotometras *AGILENT 8453 UV* (Agilent Technologies, JAV);
- Mikroadatos: plokštelė sudaryta iš 64 mikroadatų, kurių kiekvienos aukštis 200 μm;
- Ultragarso vonelė *Bande-lin Sonorex Digitec* (DT 156, Bandelin electronic GmbH&Co.KG, Vokietija);
- Pratakios *Bronaugh* tipo difuzinės celės sujungtos su cirkuliacine vandens vonele (Grant Instruments Ltd.,UK);
- Ultra-efektyvus skysčių chromatografas *Water Acquity UPLC System* (MA, JAV);
- Membraniniai filtrai (*Chromafil Xtra PA-20/13*);
- Eppendorf tipo mėgintuvėliai (Eppendorf Austria GmbH);
- Peristaltinis siurblys *Masterflex L/S* su daugiakanale siurblio galva (Cole-Parmer Instrument Co., JAV);
- Termostatuojama cirkuliacinė vandens vonelė *Grant GD120* (Grant Instruments Ltd., UK).

2.4. Tyrimo metodai ir metodika

2.4.1. Plėvelių kompozicijų gamyba

Pagrindinis kiekvienos kuriamos plėvelės komponentas yra polivinilo alkoholis (PVA), kuris yra ruošiamas: (5 %) 0,5 g PVA (gamintojas „EMPROVE“) yra sumaišomas 10 ml išgryninto vandens ir tirpinamas nuolat maišant ant magnetinės maišyklės esant 90 °C temperatūrai.

Į kiekvienos plėvelės kompoziciją buvo įtraukiami plastifikatoriai, tokie kaip karboksimetilceliuliozė (CMC), polietilenglikolis (PEG), polivilpirolidonas (PVP). Taip pat, buvo pridedamas ir tam tikras pasirinktas glicerolio kiekis, tam, kad polimerinė plėvelė atkibtų nuo mikroadatų pagrindo odos pažeidimo metu.

Pagrindinės plėvelių kompozicijos buvo kuriamos su šiomis medžiagomis:

- CMC, kuri buvo paruošiama: 0,15 g buvo sumaišoma su 10 ml išgryninto vandens ir maišoma ant magnetinės maišyklės kambario temperatūroje.
- PVP, kuris buvo ruošiamas: 0,7 g ir/arba 1,5 g buvo sumaišoma su 10 ml išgryninto vandens ir maišoma ant magnetinės maišyklės 70 °C .
- PEG, kuris buvo ruošiamas: 1 g buvo sumaišoma su 10 ml išgryninto vandens ir švelniai sumaišoma kambario temperatūros sąlygomis.
- GLY (glicerolis) buvo naudojamas 5 ir 10 proc. koncentracijos.

PVA, plastifikatoriai ir glicerolis buvo maišomi santykiu 4:1:1. Pagaminti plėvelių kompoziciniai tirpalai buvo supilstomi į 34 mm skersmens lėkšteles po 1,6 g ir džiovinamos dvejomis sąlygomis: esant kambario temperatūrai ir džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai. Prieš džiovinimą ir jo metu, lėkštelės su polimerine kompozicija buvo sveriamos po valandos džiovinimo ir po to kas 24 valandas, tol kol nusistovi pastovi kompozicijos masė.

2.4.2. Veikliosios medžiagos įterpimas į polimerinę kompoziciją

Šiame darbe veiklioji medžiaga yra lidokaino hidrochloridas, kuris buvo įterpiamas į pasirinktas (5 % PVA + 1,5 % CMC + 5 % GLY; 5 % PVA + 1,5 % CMC + 10 % GLY; 5 % PVA + 5 % PEG + 5 % GLY) polimerines kompozicijas. Lidokaino tirpalas buvo įmaišomas į polimerines plėveles prieš tai jį ištirpinant distiliuotame vandenyje. Buvo gaminami 5 ir 7 proc. lidokaino tirpalai.

Iš pradžių, buvo paruošiamos polimerinės kompozicijos. Tuomet į kiekvieną pasirinktą kompoziciją buvo pridedamas atitinkamas kiekis pagaminto lidokaino tirpalo. Vėliau, gauti polimerinės kompozicijos su veikliąja medžiaga tirpalai buvo supilstomi į 34 mm skersmens lėkšteles ir džiovinama dviem būdais: kambario temperatūroje arba džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai.

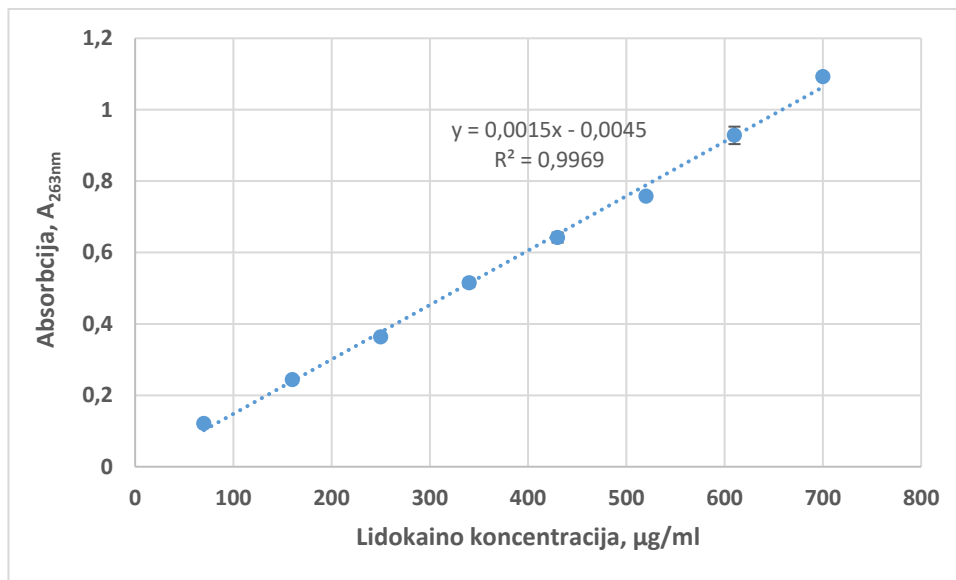
2.4.3. Polimerinės kompozicijos su veikliąja medžiaga užnešimas ant mikroadatų

Kiekvienos polimerinės kompozicijos su veikliąja medžiaga tirpalai buvo užlašinami po 20 µl du kartus ant mikroadatų ir leidžiama joms išdžiūti kambario temperatūroje ir (arba) džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai. Mikroadatų smailės užlašinimo metu buvo nukreiptos į viršų, o džiovinimo metu buvo nukreiptos žemyn, tam kad polimerinė kompozicija pasiskirstytų po visą mikroadatų

paviršiaus plotą. Po išdžiovinimo kiekviena mikroadata buvo peržiūrima po optiniu mikroskopu, kad įsitikinti, jog smailių ilgiai yra vienodi.

2.4.4. Lidokaino kalibracinės kreivės sudarymas

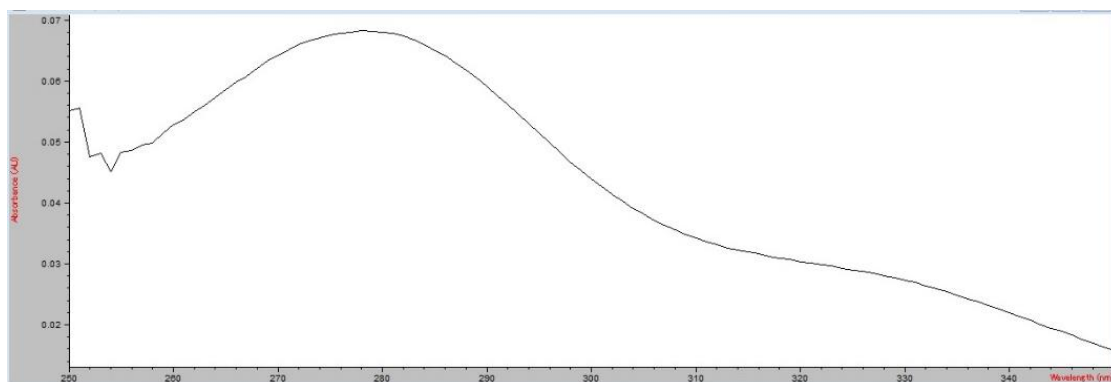
Norint sudaryti veikliosios medžiagos kalibracinę kreivę, visų pirma reikia nusistatyti koncentracijos ribas, kuriose bus atlikti matavimai ir tai, jog gautos absorbcinės ribos svyruotų tarp 0,2 iki 1,2. Tai atlikus, buvo pasirinktos 70–700 µg/ml koncentracijos ribos. Matavimai buvo atliekami nustatytame bangos ilgyje, kuris yra 263 nm. Gauti rezultatai pavaizduoti 11 paveiksle.



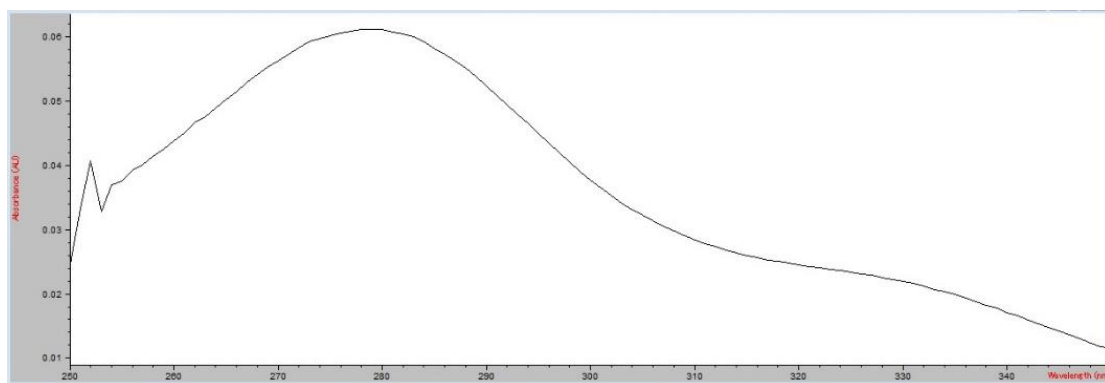
11 pav. Lidokaino kalibracinė kreivė

2.4.5. Polimerinės plėvelės atpalaidavimo tyrimai

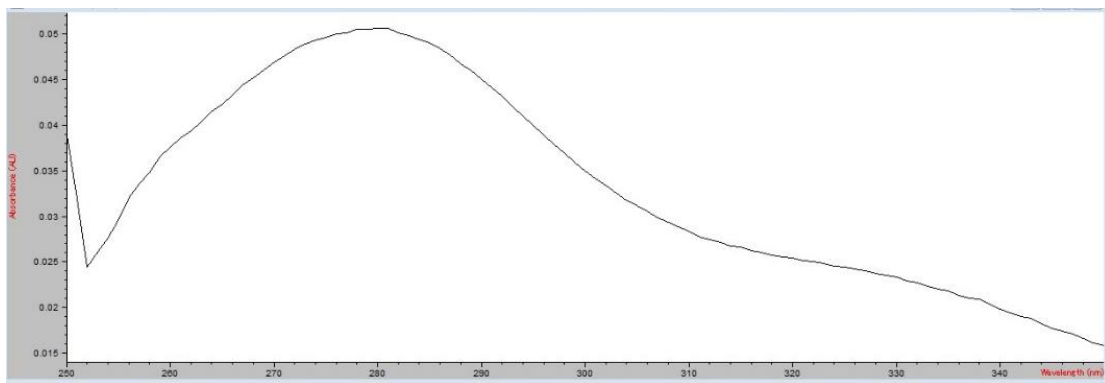
Po atrankos proceso polimerinių kompozicijų (5 % PVA + 1,5 % CMC + 5 % GLY; 5 % PVA + 1,5 % CMC + 10 % GLY; 5 % PVA + 5 % PEG + 5 % GLY) su ir be veikliosios medžiagos plėvelių tyrimai buvo atliekami naudojant spektrofotometrinę analizę. Ji buvo atliekama naudojant spektrofotometrą *Agilent* ir kompiuterinę įrangą *845x UV-Visible System*. Gauti polimerinių kompozicijų sugerties spektrai pateikti 12–14paveiksluose.



12 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY sugerties spektras (250–350 nm)



13 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY sugerties spektras (250–350 nm)



14 pav. Polimerinės kompozicijos 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY sugerties spektras (250–350 nm)

Polimerinės plėvelės prieš džiovinimą buvo pasveriamos ir džiovinamos kambario temperatūroje arba džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai vieną valandą, o po to perkeliamos džiuoti 24 valandas kambario temperatūroje. Po to, jos buvo išimamos iš lėkštelių ir pasveriamos. Tuomet cheminėse stiklinėse, kuriose buvo pripilta po 20 ml distiliuoto vandens, buvo įdedamos išdžiovintos polimerinės plėvelės. Kas 5 minutes buvo paimami mėginiai ir matuojamos spektrofotometrinės jų vertės. Plėvelės buvo tirpinamos vieną valandą.

2.4.6. Lidokaino skvarbos į odą *ex vivo* tyrimai

Atliekant skvarbos į odą *ex vivo* tyrimus yra naudojama *Bronaugh* tipo pratakios difuzinės celės, kurios dedamos ant termostatuojančio metalinio bloko. Bloke yra palaikoma pastovi 37 °C temperatūra panaudojant cirkuliuojančią vandens srovę, kuri yra gaunama iš termostatuojamo cirkuliacinio vandens vonelės. Efektyvus difuzijos plotas celėse yra 0,64 cm². Šio tyrimo akceptorinė terpė yra 0,9 % natrio chlorido tirpalas. Terpė cirkuliuoja 0,6 ml/min greičiu po oda, tam pasitelkiant peristaltinį siurblių *Masterflex L/S* su daugiakanale siurblio galva.

Ex vivo tyrimams buvo naudojama baltaodžių žmonių oda, kuri buvo gaunama iš plastinės chirurgijos operacijų, kurios buvo atliekamos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos klinikoje. Prieš atliekant šį tyrimą oda buvo laikoma šaldiklyje, kuriame buvo palaikoma -20 °C temperatūra. Oda buvo laikoma šaldiklyje ne ilgiau kaip 6 mėnesius. Atlikti šiuos tyrimus buvo gautas Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas (2016-07-14, Nr. BE-2-41)(žr. 1 priedas). Tyrimo dalyse, kuriose buvo tiesiogiai kontaktuota su biologine membrana, šiuo atveju oda, atliko tyrėjų grupės atstovai. Mėginių paruošimas, rezultatų interpretacija buvo atlikta studentės.

Skvarbos tyrimui atlikti buvo naudojamos 7 celės. Šis tyrimas susideda iš kelių etapų:

- Ekvilibracijos. Kuomet užšaldyta žmogaus oda yra atšildoma ir paruošiama tyrimui: įvertinama jos struktūra, ar yra galimų pažeidimų, jos tinkamumas tyrimui ir pašalinami poodinio sluoksnio riebalų likučiai ir plaukeliai. Tada oda yra sukarpoma taip, kad tilptų į difuzines celes. Iškerpami 0,64 cm² dydžio gabalėliai. Ant sukarpyto odos gabalėlio vidurio yra padaroma odos pažaida su polimerine kompozicija su veikliąja medžiaga padengta mikroadata ja duriant į odą ir laikoma 5 minutes, kad veiklioji medžiaga patektų į odą. Ekvilibracijos proceso metu celėse ir po oda cirkuliuoja 0,9 % natrio chlorido tirpalas. Visas šio etapo procesas yra vykdomas 30 minučių. Po ekvilibracijos celėse ant odos užnešama donorinės fazės dozė – 40 μl polimerinės kompozicijos tirpalas su veikliąja medžiaga (1,5 % CMC + 5 % PVA + 5 % GLY + 7 % lidokaino).
- Odos mėginių paruošimas bei jų analizė. Po skvarbos tyrimo, kuris truko 24 valandas, nuo odos paviršiaus yra nuimama donorinė fazė naudojant vienkartinės pipetes. Keletą kartų odos gabalėlių paviršius yra plaunamas su 0,9 % natrio chlorido tirpalu ir 96 % etanolium, tuomet nusausinamas ir išimami iš celių. Nuo odos paviršiaus yra nuimamas epidermio sluoksnis. Tai yra atliekama taikant „sauso karščio“ metodą, kurio metu odos gabalėliai trumpam yra priglaudžiami prie įkaitinto metalinio paviršiaus. Tuomet naudojant pincetą epidermis yra atskiriamas nuo dermos sluoksnio. Atskirti odos sluoksniai yra patalpinami į *Eppendorf* tipo mėgintuvėlius ir užpilami metanolio-vandens mišiniu tirpalu (santykis 1:1). Gauti mėginiai yra ekstrahuojami 30 minučių ultragarsinėje vonelėje. Mėginio viršuje susidaręs metanolinis tirpalas yra ištraukiamas ir filtruojamas per *Chromafil Xtra PA-20/13* membraninius filtrus ir perkeliamas į chromatografijai skirtas talpas, dar kitaip vadinamus vialus. Gauti ekstraktai yra analizuojami laboratorijoje įdiegtu ir validuotu UPLC (ultra efektyvumo skysčių chromatografija, angl. *Ultra performance liquid chromatography*) metodu, pritaikytu nustatyti junginių koncentracijas, naudotas odos skvarbos tyrime (3 lentelė).

3 lentelė. UPLC metodo parametrai naudoti odos skvarbos tyrime

Kolonėlė	<i>ACQUITY UPLC®BEH C18;</i> 2,1 x 50 mm, dalelių dydis-17µm.
Mobili fazė	A – 0,1 % vandeninis TFA (trifluoracto rūgštis) (90 %) B – acetonitrilas (10 %) (Gradientas – 0-0.1 min. 10 % B, 0.1-5min. 10-60 % B)
Analizės trukmė	10 min
Mėginio temperatūra	10 °C
Kolonėlės temperatūra	30 °C
Tėkmės greitis	0,7 ml/min
Injekavimo tūris	1 µl
Bangos ilgis	$\lambda=230\text{nm}$
Sulaikymo trukmė	T=1,210 min
Kalibracinio grafiko ribos	1–191,1 µg/ml

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. PVA koncentracijos parinkimas

Pagrindinis plėvelės polimerinis komponentas buvo pasirinktas PVA, todėl planuojant kurti polimerinę kompoziciją, visų pirma, reikėjo išsirinkti tinkamiausią PVA koncentraciją tolimesniems darbams. Todėl buvo pasirinktos 8 skirtingos koncentracijos ir atliktas džiovinimas kambario temperatūros sąlygomis ir džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai. Gauti rezultatai pateikti 4 ir 5 lentelėse.

4 lentelė. Skirtingų PVA koncentracijų masės pokyčiai džiovinant kambario temperatūroje

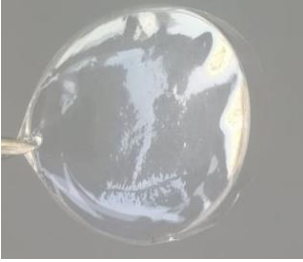

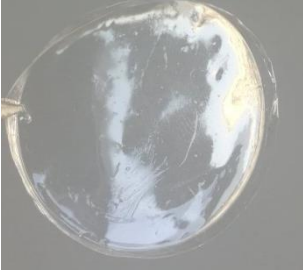
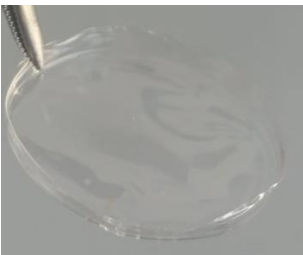
Konc., PVA, %	Tik supylus medž., g	Po 2 valandų džiovinimo kamb.t., g	Po 1 paros džiovinimo kamb.t., g	Po 2 parų džiovinimo kamb.t., g	Po 3 parų džiovinimo kamb.t., g	Likutinė vertė po džiovinimo, g
1%	5,22	5,05	4,40	3,63	3,63	0,05
2%	5,20	4,96	4,37	3,67	3,64	0,06
3%	5,24	5,10	4,57	3,88	3,67	0,09
4%	5,23	5,09	4,58	3,94	3,78	0,2
5%	5,25	5,10	4,61	3,89	3,71	0,13
6%	5,17	5,07	4,53	3,90	3,65	0,17
7%	5,20	5,10	4,55	3,84	3,70	0,12
8%	5,14	5,09	4,53	3,78	3,67	0,09

5 lentelė. Skirtingų PVA koncentracijų masės pokyčiai džiovinant džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai

Konc., PVA %	Tik supylus medž., g	Po 40 min padžiovinimo džiovinimo spintoje 40 °C temp., g	Po 1 paros džiovinimo spintoje 40 °C temp., g	Po 2 parų džiovinimo spintoje 40 °C temp., g	Po 3 parų džiovinimo spintoje 40 °C temp., g	Likutinė vertė po džiovinimo, g
5%	5,17	4,60	4,0	3,71	3,69	0,11
6%	5,24	4,64	4,07	3,70	3,70	0,12
7%	5,20	4,64	4,03	3,65	3,65	0,07
8%	5,22	4,72	4,22	3,77	3,70	0,12

Pagal gautus išdžiovintų plėvelių rezultatus ir tai jog gautų plėvelių masės kelių dienų eigoje nebekito, buvo nuspręsta jas išimti iš lėkštelių ir įvertinti pagamintų plėvelių išvaizdos charakteristikas, kurios yra pateiktos 6 lentelėje. Išėmus plėveles iš lėkštelių buvo pastebėta, jog džiovinant esant 40 °C ir džiovinant kambario temperatūroje plėvelių storis skiriasi, t. y. plėvelė, kuri buvo džiovinata džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai yra plonesnė lyginant su kambario temperatūroje džiovinata plėvele.

6 lentelė. Skirtingų PVA koncentracijų plėvelių išvaizdos ir charakteristikos analizė

Konc., PVA, %	Plėvelės išvaizda (nuotrauka)	Išimtos plėvelės charakteristika
5		Tvirta, tačiau labili, galima deformuoti, paviršius blizgus;
6		Paviršius blizgesnis nei PVA 5%, plėvelė kietesnė, mažiau labili.
7		Tvirtesnė ir blizgesnė nei PVA 6%.
8		Charakteristika tokia pati, kuomet PVA 7%.

Įvertinus gautus rezultatus buvo pasirinkta tolimesniems tyrimams naudoti 5 % koncentracijos PVA tirpalą, nes jis iš kitų išsiskyrė tuo, kad iš jo pagamintos plėvelės yra pakankamai tvirtos ir labilios bei bus tinkamos kuriant polimerines kompozicijas mikroadatų dengimui.

3.2. Polimerinių plėvelių tyrimai

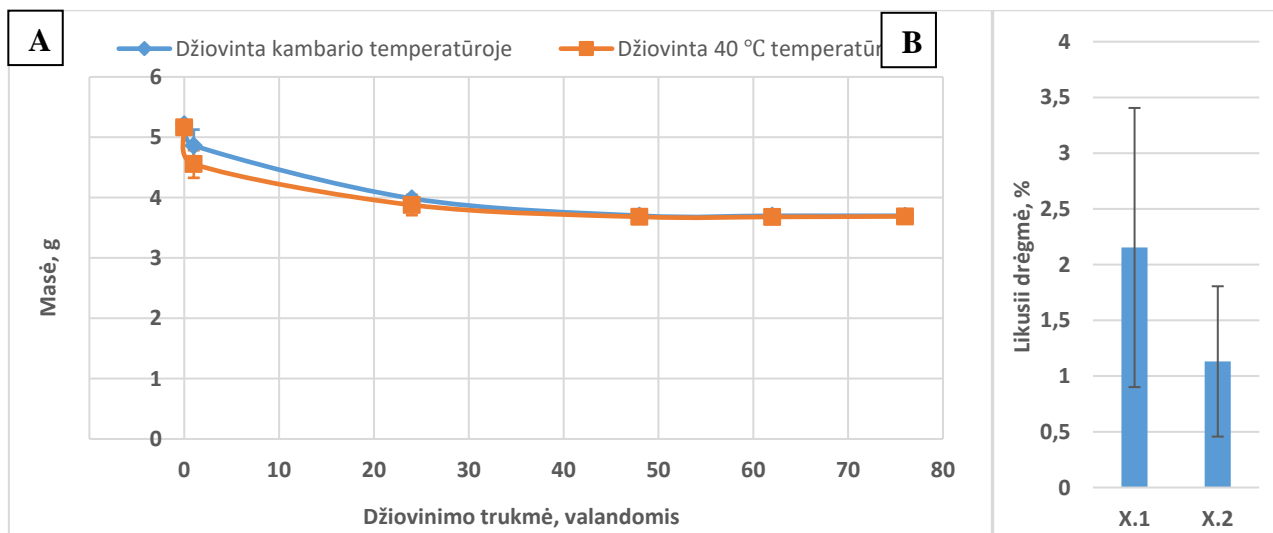
Kuriant polimerines kompozicijas pagrindinis polimerinių plėvelių kompozicijų komponentas buvo PVA, kurio koncentracija 5 %. Į kuriamas polimerines plėvelių kompozicijas buvo pridedami šie polimerai: 1,5 % KMC, 10 % PEG, 7 ir 15 % PVP. Kad plėvelės būtų lengviau išimti iš lėkštelių ir kad jos lengviau atkibtų nuo mikroadatų karkaso, į polimerinių kompozicijų tirpalus buvo pridedamas 5 ar 10 % glicerolio tirpalas. Kompozicijos buvo sudaromos pagal 7 lentelėje nurodytais kiekiais ir supilstomos į lėkšteles po 1,6 g ir džiovinamos kambario temperatūroje arba džiovinimo spintoje, esant 40 °C temperatūrai.

7 lentelė. Polimerinių plėvelių kompozicijų tirpalų sudarymo kiekiai

Polimerų kompozicija	Kiekis 5 % PVA, g	Kiekis 1,5 % KMC, g	Kiekis 10 % PEG, g	Kiekis 7 % PVP, g	Kiekis 15 % PVP, g	Kiekis 5 % glicerolio, g	Kiekis 10 % glicerolio, g
5 % PVA + 7 % PVP + 10 % GLY	4,12	-	-	1,40	-	-	1,2
5 % PVA + 7 % PVP + 5 % GLY	4,14	-	-	1,34	-	1,18	-
5 % PVA + 15 % PVP + 10 % GLY	4,22	-	-	-	1,44	-	1,4
5 % PVA + 15 % PVP + 5 % GLY	4,14	-	-	-	1,34	1,18	-
5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY	4,14	1,13	-	-	-	-	1,05
5 % PVA + 1,5 % KMC + 5 % GLY	4,32	1,55	-	-	-	1,32	-
5 % PVA + 10 % PEG + 10 % GLY	4,54	-	1,05	-	-	-	1,11
5 % PVA + 10 % PEG + 5 % GLY	4,19	-	1,68	-	-	1,22	-

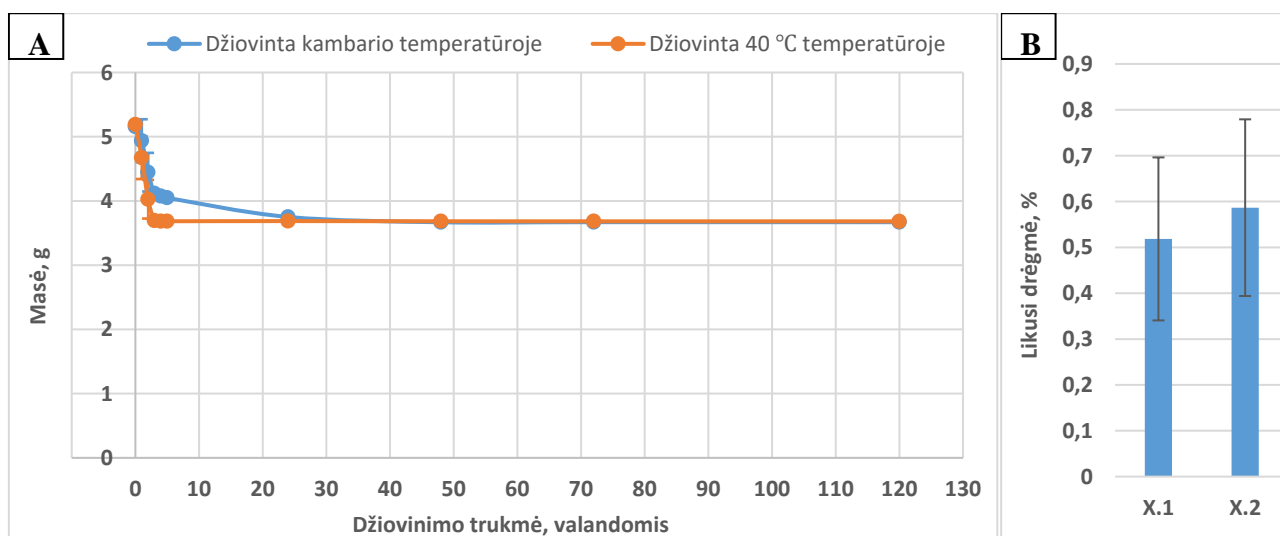
- 5 % PVA + 10 % PEG + 5 % glicerolio kompozicijos analizė
Šios kompozicijos analizė buvo atliekama dviem būdais:
 - džiovinimas 1 valandą kambario temperatūroje ir džiovinimas spintoje esant 40 °C temperatūrai, o tolimesnis džiovinimas tęsiamas 75 valandas kambario temperatūroje (15 pav.);
 - džiovinimas 5 valandas tiek kambario, tiek džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai (sveriant kas valandą), o tolimesnis džiovinimas tęsiamas 115 valandų kambario temperatūroje (16 pav);

Iš pateiktų kompozicijos analizės tyrimo duomenų pateiktų 15 paveiksle galima pastebėti, jog džiovinant spintoje esant 40 °C temperatūrai, ryškiausias masės pokytis yra per 24 valandas, t. y. polimerinės kompozicijos plėvelės masė sumažėja $23,56 \pm 0,87$ %, o vėliau masės pokytis nuo 24 iki 48 valandos sumažėja $7,17 \pm 0,2$ %. Džiovinant kambario temperatūroje ryškiausias masės sumažėjimas taip pat yra pastebimas per 24 valandas ir siekia $24,93 \pm 0,91$ %, o masė tolimesnėje analizės eigoje nuo 24 iki 48 valandos sumažėja $5,06 \pm 0,14$ %. Taip pat, buvo apskaičiuotos ir likutinis drėgmės kiekį plėvelėse po vizualaus jų išdžiūvimo. Plėvelės, kurios buvo džiovinamos kambario temperatūroje likutinis drėgmės kiekis siekė $2,15 \pm 1,25$ %. O džiovinant džiovinimo spintoje 40 °C temperatūroje likutinis drėgmės kiekis plėvelėse buvo $1,13 \pm 0,67$ %. Taigi, galime daryti išvadą, jog efektyvesnis kuriamos kompozicijos džiovinimas yra džiovinant kambario temperatūros sąlygomis 48 valandas.



15 pav. Kompozicijos (5 % PVA + 10 % PEG + 5 % GLY) masės pokyčiai (A) ir plėvelėse likusios drėgmės kiekis procentais (B) (X.1 – džiovinimas kambario sąlygomis, X.2 – džiovinimas džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai)

Iš 16 pav. pavaizduotų rezultatų galima pastebėti, jog džiovinant džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai, ryškiausias masės pokytis yra per 3 valandas, kuomet polimerinės kompozicijos plėvelės masė sumažėja $28,82 \pm 0,74$ %. O vėliau masės pokytis yra beveik nekintantis, nuo 3 iki 48 valandos plėvelės masė sumažėjo tik $0,27 \pm 0,01$ %. Džiovinant kambario temperatūroje ryškiausias masės pokytis yra pastebimas po 5 valandų džiovinimo, kuris siekė $-21,49 \pm 0,78$ %, masė tolimesnėje analizės eigoje kinta nežymiai, nuo 5 iki 48 valandos sumažėja $9,4 \pm 0,27$ %. Taip pat, buvo apskaičiuotas likutinis drėgmės kiekis plėvelėse po viso džiovinimo laikotarpio. Plėvelėse, kurios buvo džiovinamos kambario temperatūroje likutinis drėgmės kiekis siekė $0,52 \pm 0,18$ %. O džiovinant džiovinimo spintoje 40 °C temperatūroje likutinis drėgmės kiekis plėvelėse buvo $0,58 \pm 0,19$ %. Taigi, galime daryti išvadą, jog efektyvesnis kuriamos kompozicijos džiovinimas yra džiovinant spintoje esant 40 °C temperatūrai 3 valandas.



16 pav. Valandiniai kompozicijos (5 % PVA + 10 % PEG + 5 % GLY) masės pokyčiai (A) ir plėvelėse likusios drėgmės kiekis procentais (B) (X.1 – džiovinimas kambario sąlygomis, X.2 – džiovinimas džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai)

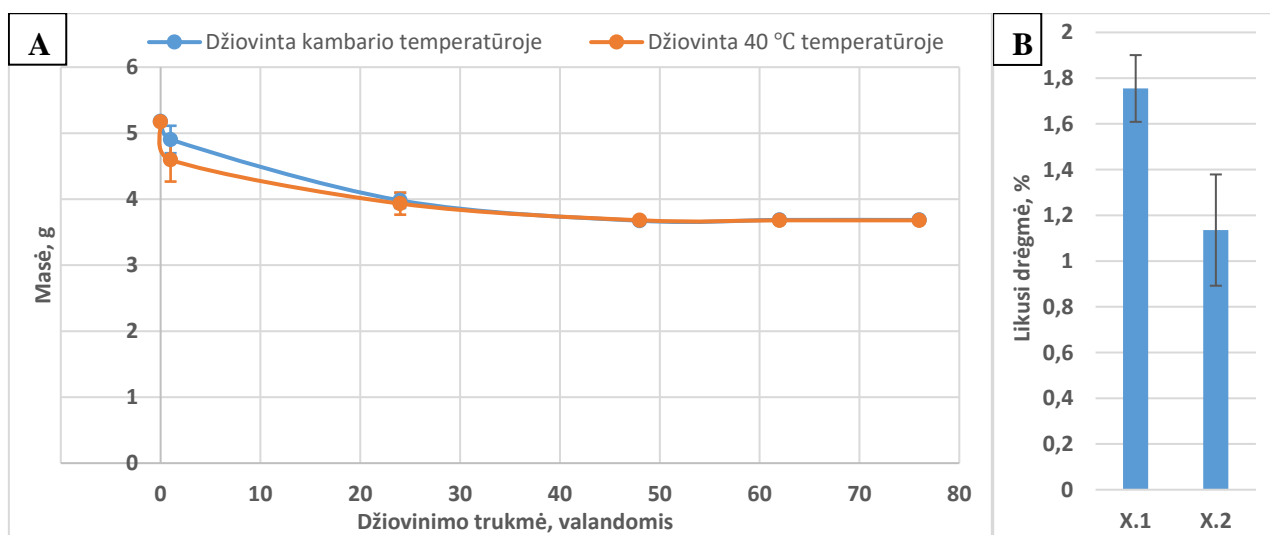
Apibendrinus kompozicijos 5 % PVA + 10 % PEG + 5 % GLY skirtingų džiovavimo metodikų rezultatus, galime daryti išvadą, jog tolimesniems tyrimams kompoziciją reikėtų džiovinti 48 valandas kambario temperatūros sąlygomis, nes šiuo būdu plėvelėse lieka didesnis drėgmės kiekis ($2,15 \pm 1,25$ %), kuris yra reikalingas VM įterpimui į plėvelę ir atpalaidavimui iš jos.

- 5 % PVA + 10 % PEG + 10 % GLY kompozicijos analizė

Šios kompozicijos analizė buvo atliekama dviem būdais:

- džiovinimas 1 valandą kambario temperatūroje ir džiovinimas spintoje esant 40 °C temperatūrai, o tolimesnis džiovinimas tęsiamas 75 valandas kambario temperatūroje (17 pav.);
- džiovinimas 5 valandas tiek kambario, tiek džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai (sveriant kas valandą), o tolimesnis džiovinimas tęsiamas 115 valandų kambario temperatūroje (18 pav.);

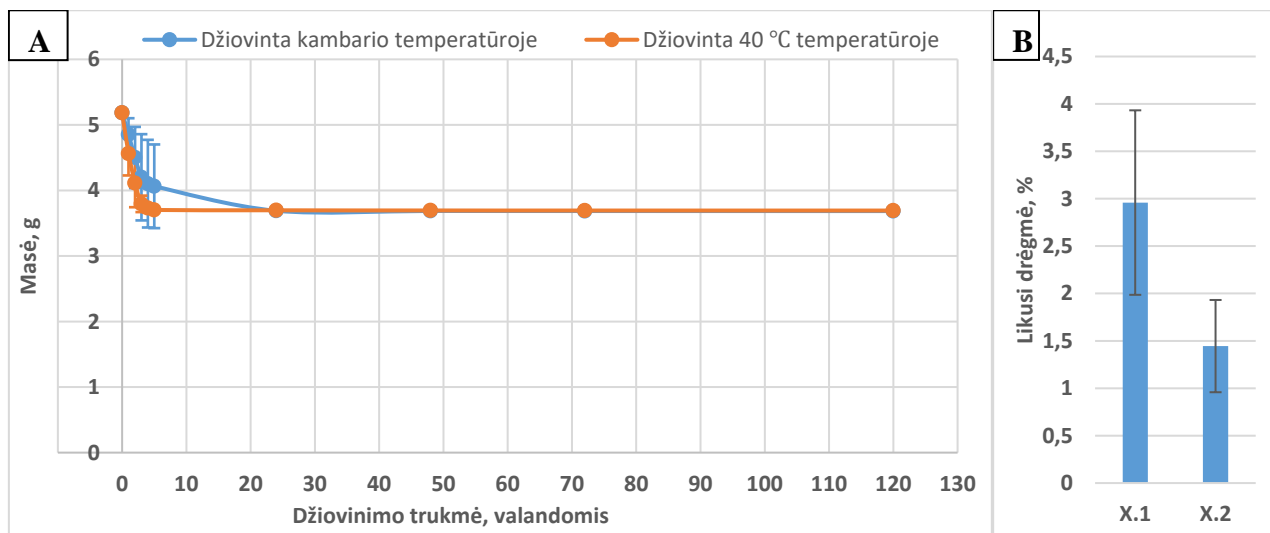
17 paveiksle galima pastebėti, jog džiovinant spintoje esant 40 °C temperatūrai, ryškiausias masės pokytis yra per 24 valandas, t. y. polimerinės kompozicijos masė sumažėja 23,99 %, o vėliau masės pokytis nuo 24 iki 48 valandos yra $-6,4 \pm 0,18$ %. O džiovinant kambario temperatūroje ryškiausias masės pokytis yra pastebimas per 24 valandas, kuris siekia $-23,15 \pm 0,85$ %, o masė tolimesnėje analizės eigoje nuo 24 iki 48 valandos sumažėjo $7,73 \pm 0,22$ %. Taip pat, buvo apskaičiuotas likutinis drėgmės kiekis plėvelėse. Plėvelės, kurios buvo džiovintos kambario temperatūroje likutinis drėgmės kiekis siekė $1,75 \pm 0,146$ %, o džiovinant džiovinimo spintoje 40 °C temperatūroje – $1,13 \pm 0,24$ %. Taigi, galime daryti išvadą, jog efektyvesnis kuriamos kompozicijos džiovinimas yra džiovinant kambario temperatūros sąlygomis 48 valandas.



17 pav. Kompozicijos (5 % PVA + 10 % PEG + 10 % GLY) masės pokyčiai (A) ir plėvelėse likusios drėgmės kiekis procentais (B) (X.1 – džiovinimas kambario sąlygomis, X.2 – džiovinimas džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai)

Iš pateiktų tyrimo rezultatų 18 paveiksle galima pastebėti, jog džiovinant džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai, ryškiausias masės pokytis yra per 3 valandas, kuomet polimerinės kompozicijos plėvelės masė sumažėja $26,8 \pm 0,98$ %. O vėliau masės pokytis yra beveik nekintantis, nuo 3 iki 48 valandos sumažėjo $2,66 \pm 0,07$ %. O džiovinant kambario temperatūroje ryškiausias masės pokytis

yra pastebimas po 5 valandų džiovinimo, kuris siekė $21,64 \pm 0,79$ %, polimerinės plėvelės masė tolimesnėje analizės eigoje nuo 5 iki 48 valandos sumažėja $9,26 \pm 0,27$ %. Taip pat, buvo apskaičiuotas likutinis drėgmės kiekis plėvelėse po viso džiovinimo laikotarpio. Plėvelės, kurios buvo džiovintos kambario temperatūroje siekė $2,96 \pm 0,973$ %. O džiovinant džiovinimo spintoje 40 °C temperatūroje likutinis drėgmės kiekis plėvelėse buvo $1,45 \pm 0,486$ %. Taigi, galime daryti išvadą, jog efektyvesnis šios kompozicijos džiovinimas yra džiovinant kambario temperatūros sąlygomis 5 valandas.



18 pav. Valandiniai kompozicijos (5 % PVA + 10 % PEG + 10 % GLY) masės pokyčiai (A) ir plėvelėse likusios drėgmės kiekis procentais (B) (X.1 – džiovinimas kambario sąlygomis, X.2 – džiovinimas džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai)

Apibendrinus šios kompozicijos 5 % PVA + 10 % PEG + 10 % GLY skirtingų džiovinimo metodikų rezultatus, galime daryti išvadą, jog tolimesniems tyrimams kompoziciją reikėtų džiovinti 48 valandas kambario temperatūros sąlygomis, nes šiuo būdu plėvelėse lieka didesnis drėgmės kiekis ($2,96 \pm 0,973$ %), kuris yra reikalingas VM įterpimui į plėvelę ir atpalaidavimui iš jos.

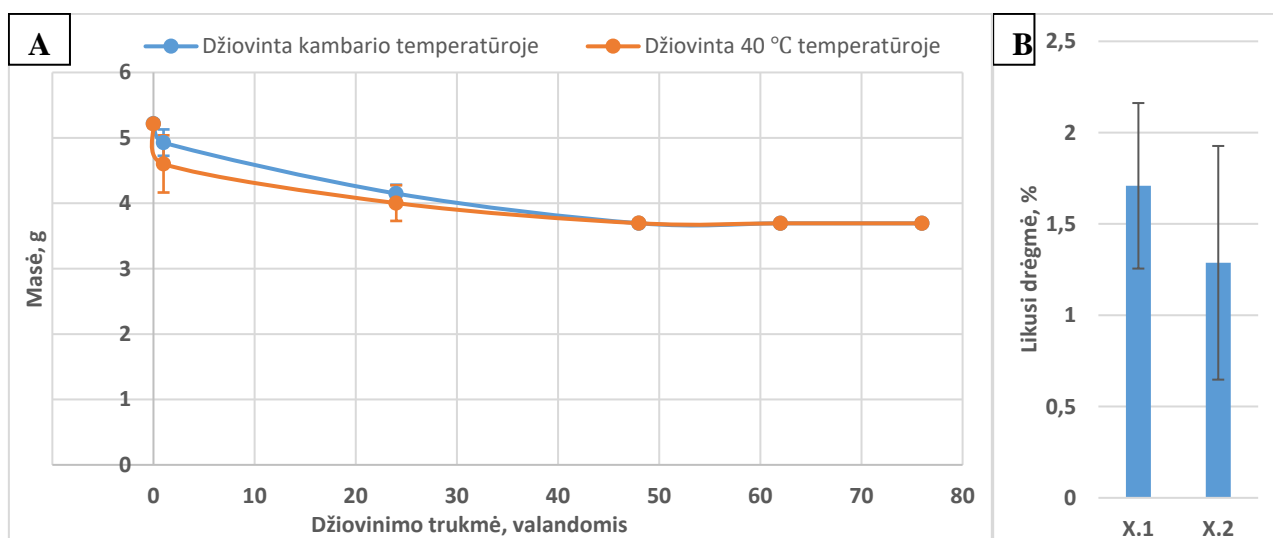
- 5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % glicerolio kompozicijos analizė

Šios kompozicijos analizė buvo atliekama dviem būdais:

- džiovinimas 1 valandą kambario temperatūroje ir džiovinimas spintoje esant 40 °C temperatūrai, o tolimesnis džiovinimas tęsiamas 75 valandas kambario temperatūroje (19 pav.);
- džiovinimas 5 valandas tiek kambario, tiek džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai (sveriant kas valandą), o tolimesnis džiovinimas tęsiamas 115 valandų kambario temperatūroje (20 pav.);

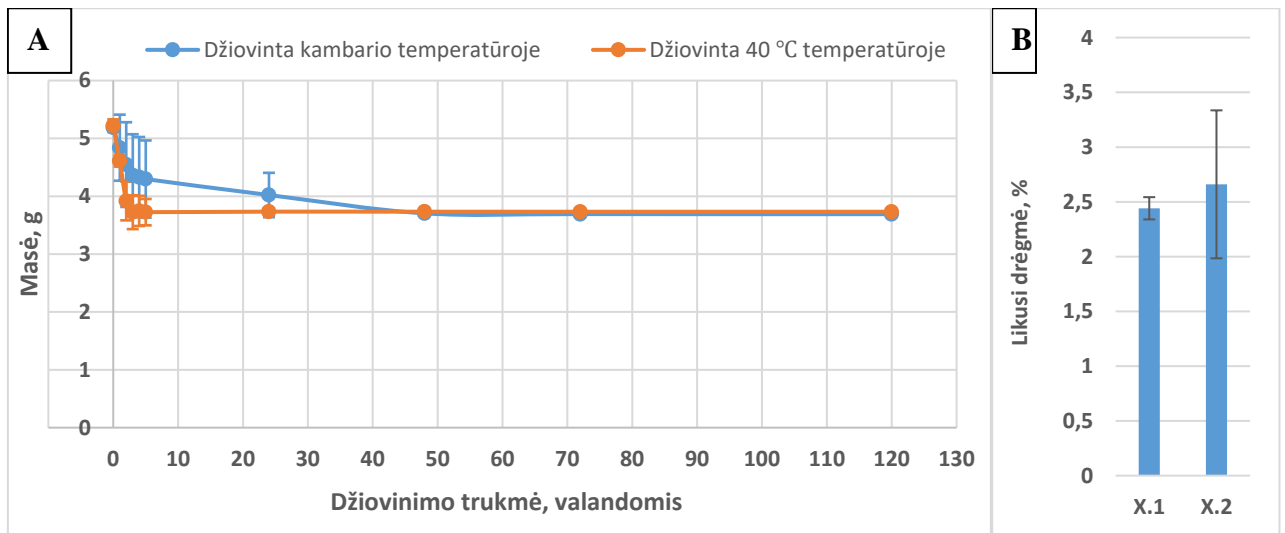
19 paveiksle pateiktų kompozicijos džiovinimo rezultatų, galima pastebėti, jog džiovinant spintoje esant 40 °C temperatūrai, ryškiausias masės pokytis yra per 24 valandas, t. y. polimerinės kompozicijos masė sumažėja $20,49 \pm 0,76$ %, o vėliau masės pokytis nuo 24 iki 48 valandos plėvelės masė sumažėjo $10,95 \pm 0,32$ %. O džiovinant kambario temperatūroje ryškiausias masės pokytis yra pastebimas per 62 valandas, kuris siekia $-29,14 \pm 1,07$ %, masė matuojant vėliau beveik nekinta. Taip pat, buvo apskaičiuotas likutinis drėgmės kiekis plėvelėse po vizualaus plėvelių išdžiūvimo. Plėvelės,

kurios buvo džiovintos kambario temperatūroje likutinis drėgmės siekė $1,71 \pm 0,453$ %, o džiovinant džiovinimo spintoje $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje – $1,28 \pm 0,64$ %. Taigi, galime daryti išvadą, jog efektyvesnis kuriamos kompozicijos džiovinimas yra džiovinant kambario temperatūros sąlygomis 24 valandas.



19 pav. Kompozicijos (5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY) masės pokyčiai (A) ir plėvelėse likusios drėgmės kiekis procentais (B) (X.1 – džiovinimas kambario sąlygomis, X.2 – džiovinimas džiovinimo spintoje esant $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrai)

Iš 20 paveiksle pateiktų rezultatų galima pastebėti, jog džiovinant džiovinimo spintoje esant $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrai, ryškiausias masės pokytis yra per 3 valandas, kuomet polimerinės kompozicijos plėvelės masė sumažėja $28,64 \pm 1,06$ %, o vėliau masės pokytis nuo 3 iki 48 valandos yra $-0,41 \pm 0,01$ %. O džiovinant kambario temperatūroje ryškiausias masės pokytis yra pastebimas po 5 valandų džiovinimo, kuris siekė $-17,13 \pm 0,63$ %, masė tolimesnėje analizės eigoje masė kinta nežymiai. Taip pat, buvo apskaičiuotas likutinis drėgmės kiekis plėvelėse po visiško vizualaus išdžiovinimo. Plėvelės, kurios buvo džiovintos kambario temperatūroje likutinis drėgmės kiekis siekė $2,4 \pm 0,102$ %. O džiovinant džiovinimo spintoje $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje likutinis drėgmės kiekis plėvelėse buvo $2,66 \pm 0,676$ %. Taigi, galime daryti išvadą, jog efektyvesnis kuriamos kompozicijos džiovinimas yra džiovinant spintoje esant $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrai 3 valandas.

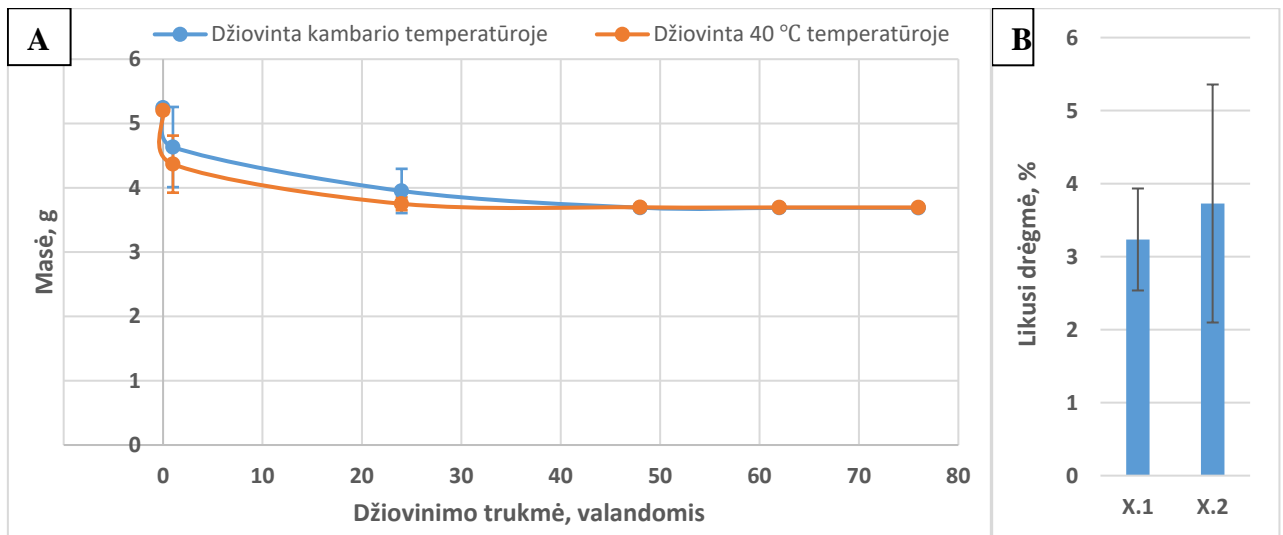


20 pav. Valandiniai kompozicijos (5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY) masės pokyčiai (A) ir plėvelės likusios drėgmės kiekis procentais (B) (X.1 – džiovinimas kambario sąlygomis, X.2 – džiovinimas džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai)

Apibendrinus šios kompozicijos 5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY skirtingų džiovinimo metodikų rezultatus, galime daryti išvadą, jog tolimesniems tyrimams kompoziciją reikėtų džiovinti 48 valandas (iš pradžių ją džiovinant 40 °C temperatūroje 3 valandas ir po to perkelti plėveles džiūti kambario temperatūroje 45 valandas), nes šiuo būdu plėvelėse lieka didesnis drėgmės kiekis ($2,66 \pm 0,676$ %), kuris yra reikalingas VM įterpimui į plėvelę ir atpalaidavimui iš jos.

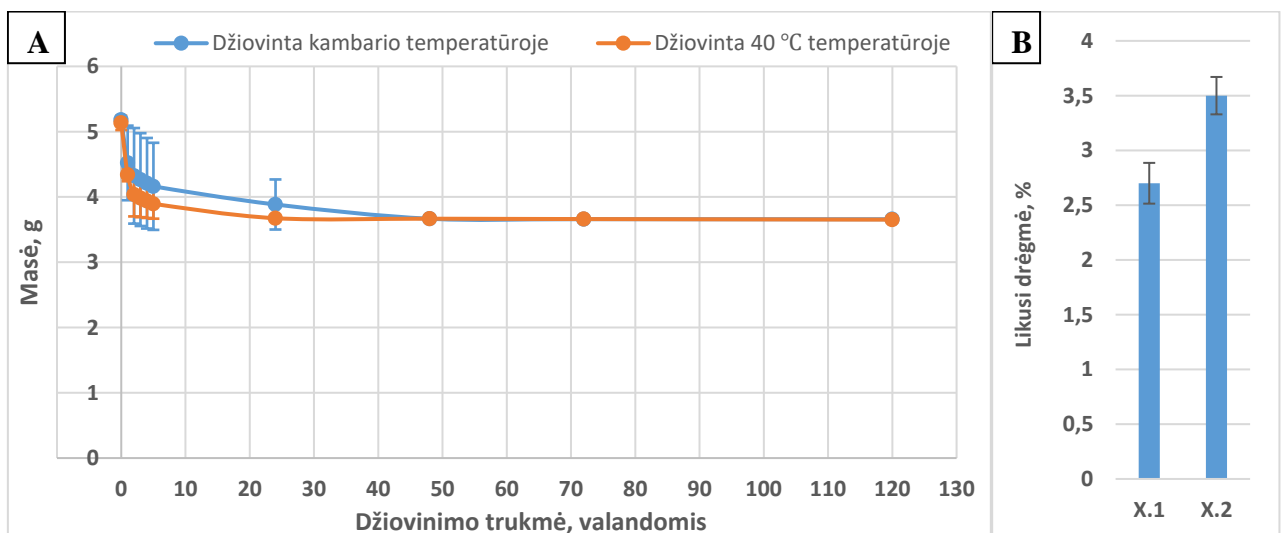
- 5 % PVA + 1,5 % KMC + 5 % glicerolio kompozicijos analizė
Šios kompozicijos analizė buvo atliekama dviem būdais:
 - džiovinimas 1 valandą kambario temperatūroje ir džiovinimas spintoje esant 40 °C temperatūrai, o tolimesnis džiovinimas tęsiamas 75 valandas kambario temperatūroje (21 pav.);
 - džiovinimas 5 valandas tiek kambario, tiek džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai (sveriant kas valandą), o tolimesnis džiovinimas tęsiamas 115 valandų kambario temperatūroje (22 pav.);

Šios kompozicijos džiovinimo analizės rezultatai pateikti 21 paveiksle ir iš jų galima pastebėti, jog džiovinant spintoje esant 40 °C temperatūrai, ryškiausias masės pokytis yra per 24 valandas, t. y. polimerinės plėvelės masė sumažėja $27,12 \pm 1,03$ %, o vėliau masės pokytis nuo 24 iki 48 valandos yra $-1,45 \pm 0,04$ %. O džiovinant kambario temperatūroje ryškiausias masės pokytis yra pastebimas per 48 valandas, kuris siekia $-29,63 \pm 1,10$ %, masė matuojant vėliau beveik nekinta. Taip pat, buvo apskaičiuotas likutinis drėgmės kiekis plėvelėse po vizualaus jų išdžiūvimo. Plėvelėse, kurios buvo džiovinamos kambario temperatūroje likutinis drėgmės kiekis siekė $3,23 \pm 0,698$ %, o džiovinant džiovinimo spintoje 40 °C temperatūroje – $3,73 \pm 1,63$ %. Taigi, galime daryti išvadą, jog efektyvesnis šios kompozicijos džiovinimas yra džiovinant spintoje esant 40 °C temperatūrai 24 valandas.



21 pav. Kompozicijos (5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY) masės pokyčiai (A) ir plėvelėse likusios drėgmės kiekis procentais (B) (X.1 – džiovinimas kambario sąlygomis, X.2- džiovinimas džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai)

Iš pateiktų rezultatų 22 paveiksle galima pastebėti, jog džiovinant džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai, ryškiausias masės pokytis yra per 3 valandas, kuomet masė sumažėja $22,44 \pm 0,81 \%$, o vėliau masės pokytis nuo 3 iki 48 valandos yra $-7,91 \pm 0,22 \%$. O džiovinant kambario temperatūroje ryškiausias masės pokytis yra pastebimas po 5 valandų džiovinimo, kuris siekė $-19,66 \pm 0,72 \%$, masė tolimesnėje analizės eigoje masė nuo 5 iki 48 valandos polimerinės plėvelės masė sumažėja $-5,85 \pm 0,35 \%$. Taip pat, buvo apskaičiuotas likutinis drėgmės kiekis plėvelėse po vizualaus džiovinimo laikotarpio. Plėvelės, kurios buvo džiovinamos kambario temperatūroje ir siekė $2,7 \pm 0,186 \%$, o džiovinant džiovinimo spintoje 40 °C temperatūroje buvo $3,5 \pm 0,17 \%$. Taigi, galime daryti išvadą, jog efektyvesnis kuriamos kompozicijos džiovinimas yra džiovinant spintoje esant 40 °C temperatūrai 3 valandas.



22 pav. Valandiniai kompozicijos (5 % PVA + 1,5 % KMC + 5 % GLY) masės pokyčiai (A) ir plėvelėse likusios drėgmės kiekis procentais (B) (X.1 – džiovinimas kambario sąlygomis, X.2 – džiovinimas džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai)

Apibendrinus šios kompozicijos 5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY skirtingų džiovavimo metodikų rezultatus, galime daryti išvadą, jog tolimesniems tyrimams kompoziciją reikėtų džiovinti 1 valandą 40 °C temperatūroje džiovavimo spintoje, o po to perkelti plėveles džiūti 23 valandas kambario temperatūroje, nes šiuo būdu plėvelėse lieka didesnis drėgmės kiekis ($3,73 \pm 1,63$ %), kuris yra reikalingas VM įterpimui į plėvelę ir atpalaidavimui iš jos.

- 5 % PVA + 7 % PVP + 10 % GLY, 5 % PVA + 7 % PVP + 5 % GLY, 5 % PVA + 15 % PVP + 10 % GLY, 5 % PVA + 15 % PVP + 5 % GLY

Šių kompozicijų plėvelės, buvo kietos ir sunkiai išsiėmė iš lėkštelių ir tai neatitiko keliamų lūkesčių kuriamoms polimerinėms plėvelėms, todėl šių kompozicijų buvo atsisakyta tolimesniems tyrimams.

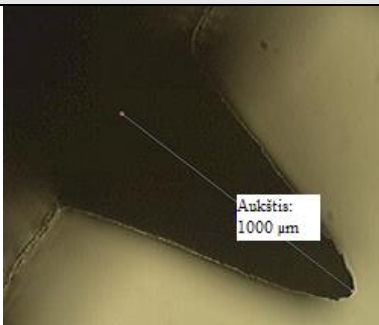
Atlikus visų kompozicijų skirtingas džiovavimo technikas ir įvertinus gautus rezultatus, buvo nuspręsta tolimesniems tyrimams naudoti šias kompozicijas: 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY, 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY, 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY, 10 % PEG + 5 % PVA + 10 % GLY.

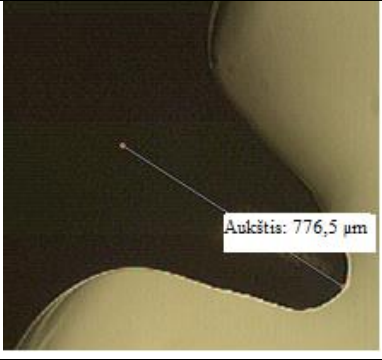
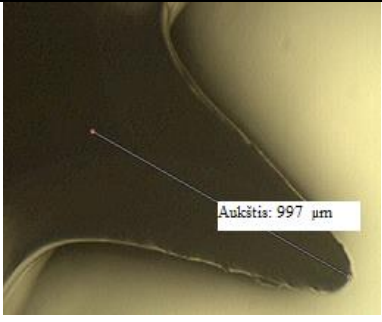
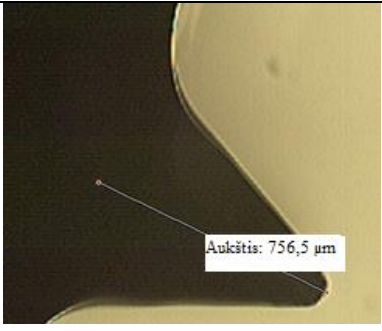
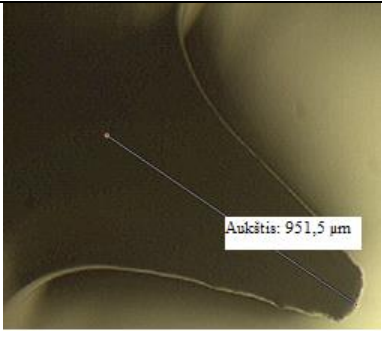
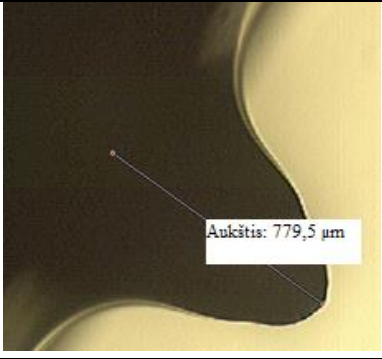
3.3. Mikrodatų padengtų polimerine kompozicija mikroskopavimas

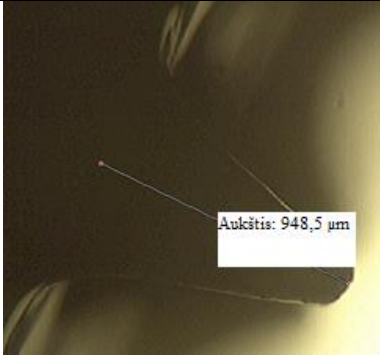
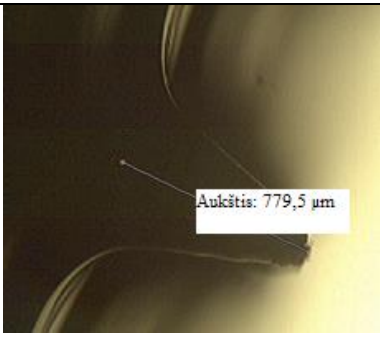
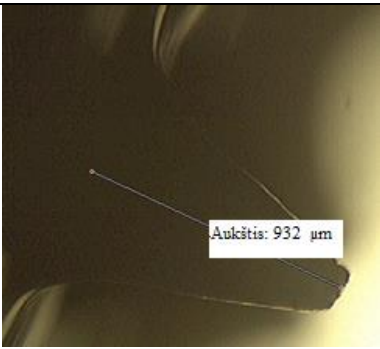
Atrinkus tinkamas polimerines kompozicijas tolimesniems tyrimams, buvo atlikti tyrimai su mikrodatomis. MA buvo padengtos šiomis kompozicijomis: 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 ir 10 % GLY, 10 % PEG + 5 % PVA + 5 ir 10% GLY. Mikrodatos buvo padengiamos 40 µl polimerinės kompozicijos šį kiekį užlašinant ant jų naudojant automatinę pipetę. Vėliau MA buvo džiovinamos džiovavimo spintoje esant 40 °C temperatūrai valandą laiko. Joms išdžiuvus buvo atliekamas mikroskopavimo tyrimas, t. y. 1 sluoksniu padengta mikrodata buvo patalpinama po mikroskopu ir užfiksuojamas vaizdas bei išmatuojamas MA smailės aukštis. Po to adatos buvo paliekamos visiškai išdžiūti kambario temperatūros sąlygomis parai. Visiškai išdžiuvus, po 12 valandų, MA buvo vėl atliekamas mikroskopavimo tyrimas, kad pasižiūrėti ar smailės ilgis padidėja. Vėliau mikrodatos vėl buvo dengiamos sluoksniu polimerinės kompozicijos pagal prieš tai aprašytą technologiją, kol buvo pasiekiamas 4 sluoksnių polimerinės kompozicijos pilnas išdžiuvimas ant MA karkaso.

Padengus ir atlikus mikroskopavimo tyrimus su skirtingomis polimerinėmis kompozicijomis jos visos parodė tą pačią savybę: kuomet padengiamoje adatoje polimerinės kompozicijos sluoksniu, jis pilnai išdžiūsta po 12 valandų ir MA smailės aukštis mažėja su kiekvienu sluoksniu. MA padengus 5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY kompozicija mikroskopavimo metu gauti vaizdai ir smailės didėjimo tendenciją pateikta 8 ir 9 lentelėse.

8 lentelė. Polimerinės 5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY kompozicijos padengtų mikrodatų mikroskopavimo tyrimo rezultatai (vaizdas priartinus 10 kartų)

Kompozicija, sluoksniai	Nuotrauka
Tuščia MA	

<p>5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY; 1 sluoksnis Po vizualaus išdžiūvimo</p>	 <p>Aukštis: 776,5 μm</p>
<p>5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY; 1 sluoksnis Po 12 valandų džiovimo</p>	 <p>Aukštis: 997 μm</p>
<p>5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY; 2 sluoksnis Po vizualaus išdžiūvimo</p>	 <p>Aukštis: 756,5 μm</p>
<p>5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY; 2 sluoksnis Po 12 valandų džiovimo</p>	 <p>Aukštis: 951,5 μm</p>
<p>5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY; 3 sluoksnis Po vizualaus išdžiūvimo</p>	 <p>Aukštis: 779,5 μm</p>

<p>5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY; 3 sluoksnis Po 12 valandų džiovimo</p>	
<p>5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY; 4 sluoksnis Po vizualaus išdžiūvimo</p>	
<p>5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY; 4 sluoksnis Po 12 valandų džiovimo</p>	

9 lentelė. Mikroadatų padengtų polimerine kompozicija 5 % PVA + 1,5 % KMC + 10 % GLY mikroskopavimo tyrimo metu gauti smailių aukščio rezultatai

Mikroadata	Mikrodatos aukštis
1 sluoksnis po vizualaus išdžiūvimo	776,5 μm
1 sluoksnis po 12 valandų džiovimo	997 μm
2 sluoksnis po vizualaus išdžiūvimo	756,5 μm
2 sluoksnis po 12 valandų džiovimo	951,5 μm
3 sluoksnis po vizualaus išdžiūvimo	779,5 μm
3 sluoksnis po 12 valandų džiovimo	948,5 μm
4 sluoksnis po vizualaus išdžiūvimo	779,5 μm
4 sluoksnis po 12 valandų džiovimo	932 μm

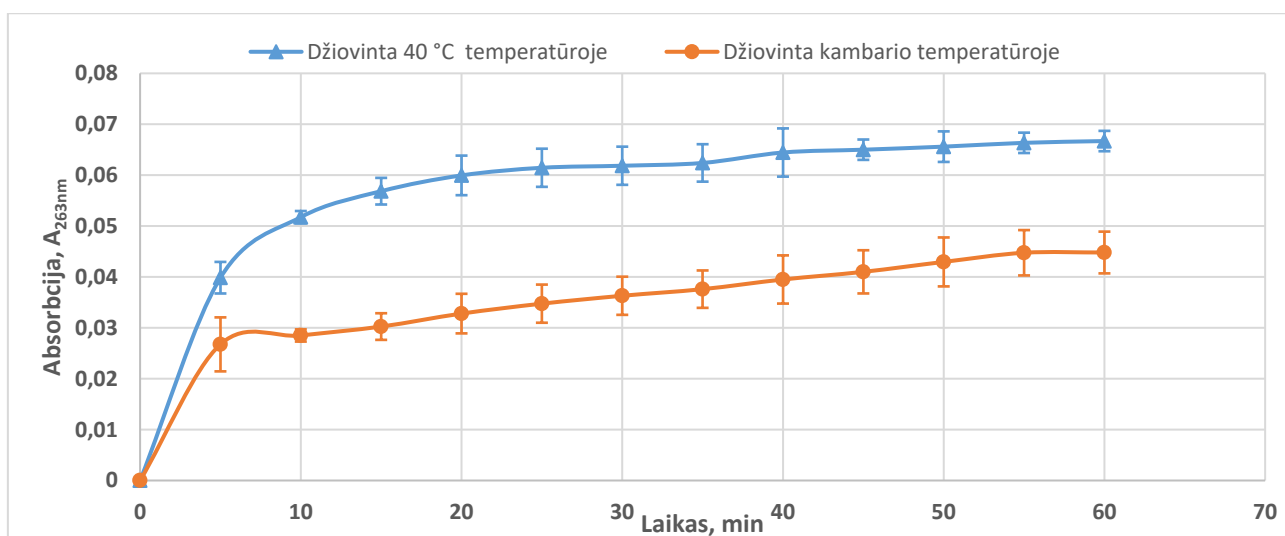
Iš gautų rezultatų yra matyti, jog efektyviausia yra dengti mikrodatais dviem sluoksniais polimerinės kompozicijos, nes didesnis sluoksnis kompozicijos ant jų sumažina smailės aukštį, todėl mikrodata taps mažiau veiksminga, nepaisant to, jog būtų galima pernešti didesnį VM kiekį.

3.4. Polimerinių plėvelių kompozicijų atpalaidavimo tyrimai

Buvo atlikti atrinktų kompozicijų (1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 ir 10 % GLY, 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY) išdžiovintų plėvelių atpalaidavimo tyrimai *in vitro* būdu. Plėvelės buvo džioviamos tokiomis sąlygomis: vieną valandą dalis plėvelių buvo džioviamos kambario temperatūroje, kita

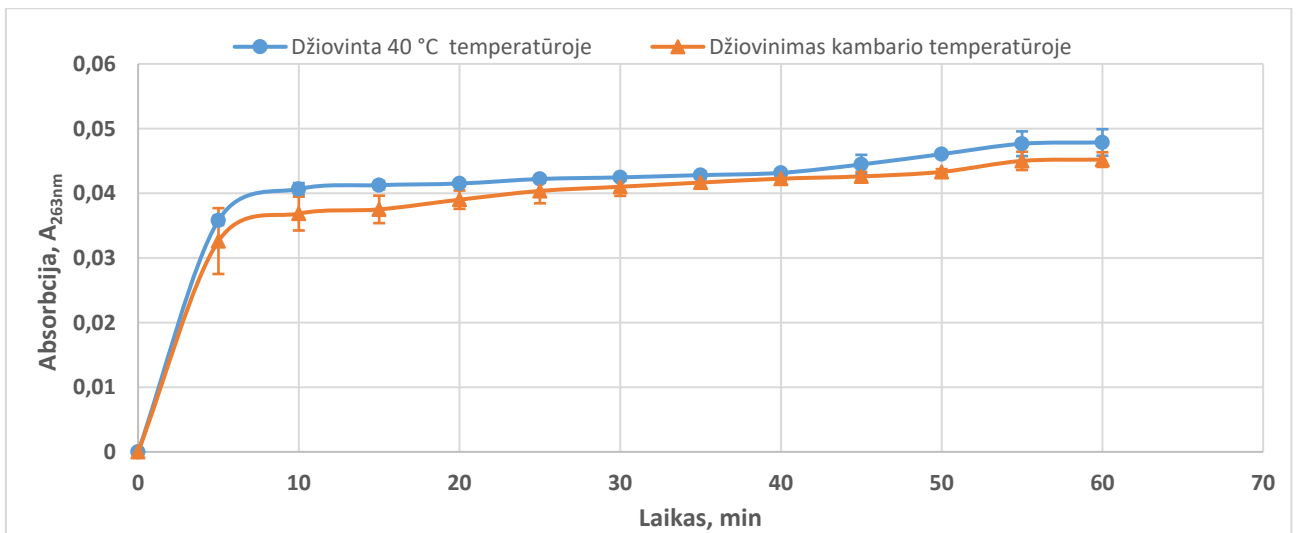
dalis – džiovimo spintoje esant 40 °C temperatūrai, o po to visos plėvelės buvo perkliamos džiovinti kambario temperatūros sąlygomis 24 valandas. Joms išdžiūvus plėvelės buvo išimamos iš lėkštelių ir pasveriamos. Išimtos plėvelės buvo panardinamos į chemines stiklines, kurios buvo pripildytos 20 ml distiliuoto vandens. Nuo panardinimo kas 5 minutes valandą laiko buvo paimami mėginiai ir analizuojami spektrofotometriniu būdu. Gauti rezultatai pavaizduoti 23–31 paveiksluose.

Ištirpinus 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY kompozicijos plėveles, kurios buvo džiovimos skirtingomis sąlygomis (pirmą džiovimo valandą: dalis plėvelių buvo džiovimos spintoje esant 40 °C temperatūrai, kita dalis kambario temperatūroje, vėliau visos plėvelės perkliamos džiovinti kambario temperatūroje 23 valandoms) atpalaidavimo spektrofotometriniai duomenys pavaizduoti 23 paveiksle. Iš gautų duomenų galime spręsti, jog plėvelės, kurios buvo džiovintos džiovimo spintoje absorbcija po 60 minučių atpalaidavimo tyrimo yra didesnė (0,067 A) lyginant su tos pačios kompozicijos plėvelėmis, kurios buvo džiovintos kambario temperatūroje (0,045 A).



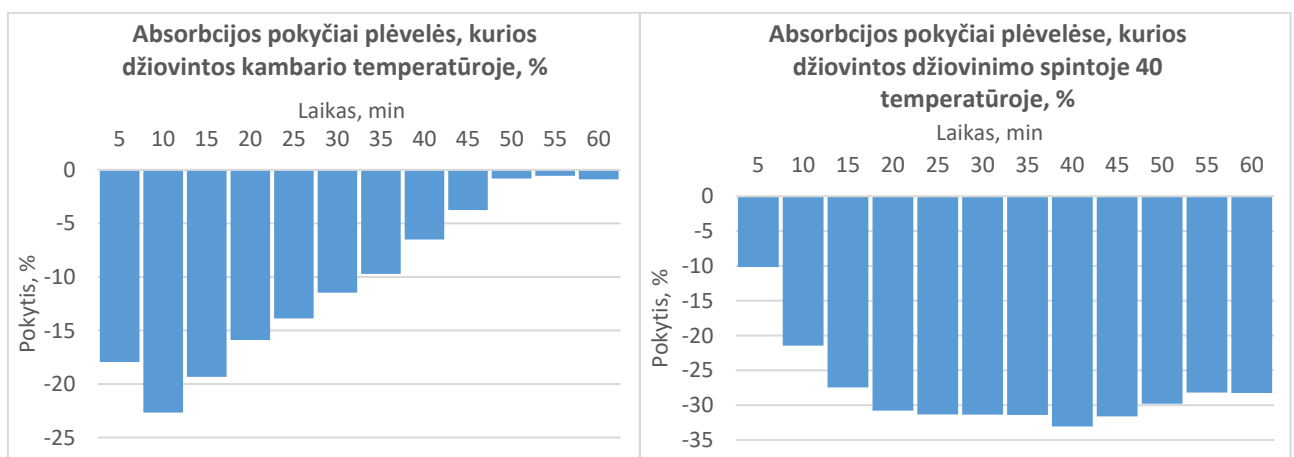
23 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY 24 valandas džiovintų plėvelių atpalaidavimo tyrimų rezultatai.

Taip pat buvo atlikti atpalaidavimo tyrimai su 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY kompozicijos plėvelėmis, kurios buvo džiovimos tokiomis pačiomis sąlygomis, kaip ir 24 valandas džiovintos plėvelės (pirmą džiovimo valandą: džiovimo spintoje esant 40 °C temperatūrai ir kambario temperatūroje, vėliau perkliama džiovinti kambario temperatūroje dviem mėnesiams). Polimerinės kompozicijos plėvelių atpalaidavimo tyrimo spektrofotometriniai duomenys pavaizduoti 24 paveiksle. Iš gautų duomenų galime spręsti, jog plėvelės, kurios buvo džiovintos džiovimo spintoje absorbcija po 60 minučių atpalaidavimo tyrimo yra didesnė (0,048 A) lyginant su tos pačios kompozicijos plėvelėmis, kurios buvo džiovintos kambario temperatūroje (0,045 A).



24 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY kompozicijos plėvelių, kurios buvo džiovintos dvejus mėnesius tyrimų rezultatai.

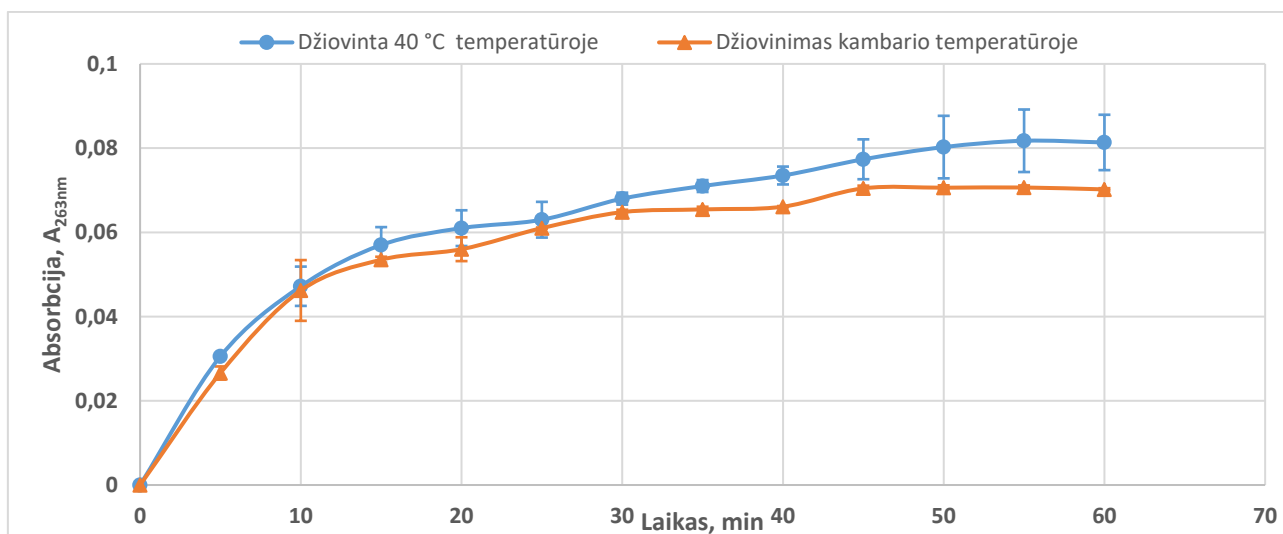
Išanalizavus kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY katik pagamintų plėvelių ir plėvelių, kurios buvo džiovinamos dvejus mėnesius, duomenis, buvo pastebėta, jog spektrofotometriniai duomenys skiriasi analizės trukmės laike. Absorbcijos pokyčių histograma žr. 25 pav. Plėvelės, kurios buvo džiovinamos kambario temperatūros sąlygomis didžiausias absorbcijos pokytis yra po 10 minučių tirpinimo ir siekia -22,66 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 55 minutėms tirpinimo ir siekia -0,56 %. Plėvelės, kurios buvo džiovinamos džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai, didžiausias absorbcijos nuokrypis yra po 40 minučių tirpinimo ir siekia -33,05 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 5 minutėms tirpinimo ir siekia -10,16 %. Taigi, pagal plėvelių absorbcines vertes galime daryti išvadą, kad plėvelės, kurios buvo džiovinamos kambario temperatūros sąlygomis, suteiks mažiausią absorbciją lyginant ta pačia kompozicija, kurioje yra veiklioji medžiaga. Šis tyrimas buvo atliktas, norint įsitikinti, jog plėvelės absorbcija neturi įtakos atpalaiduotai veikliajai medžiagai. Atlikus tyrimą ir pagal gautus rezultatus galime daryti išvadą, kad plėvelės prarastu mažiau atpalaidavimo efektyvumo dviejų mėnesių laikotarpyje jei jas džiovinatume kambario temperatūros sąlygomis.



25 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY absorbcijos pokyčių histograma

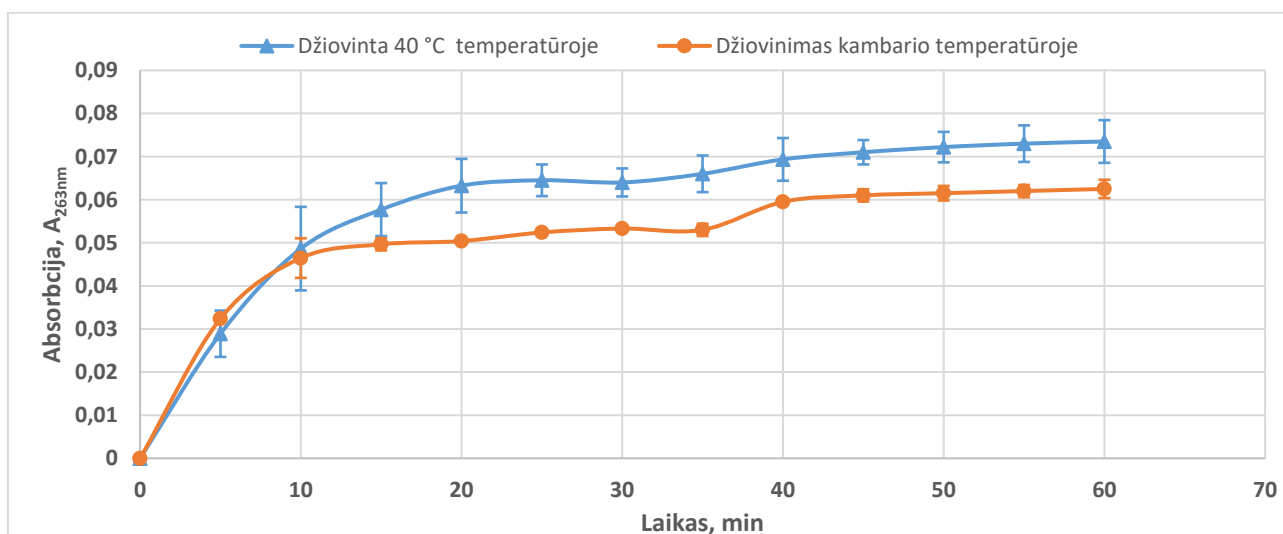
Ištirpinus 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY kompozicijos plėveles, kurios buvo džiovinamos skirtingomis sąlygomis (pirmą džiovinimo valandą: dalis plėvelių buvo džiovinamos spintoje esant 40 °C temperatūrai, kita dalis kambario temperatūroje, vėliau visos plėvelės perkeliama džiovininti

kambario temperatūroje 23 valandoms) atpalaidavimo spektrofotometriniai duomenys pavaizduoti 26 paveiksle. Iš gautų duomenų galime spręsti, jog plėvelės, kurios buvo džiovintos džiovinimo spintoje absorbcija yra didesnė (0,081 A) lyginant su tos pačios kompozicijos plėvelėmis, kurio buvo džiovintos kambario temperatūroje (0,07 A).



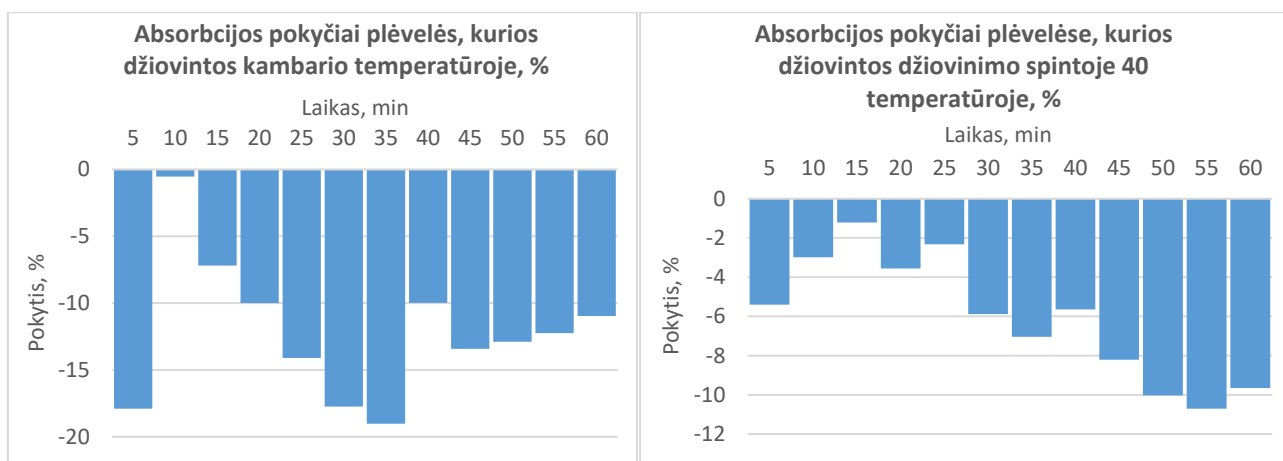
26 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY 24 valandas džiovintų plėvelių atpalaidavimo tyrimų rezultatai

Taip pat buvo atlikti atpalaidavimo tyrimai ištirpinus 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY kompozicijos plėveles, kurios buvo džiovinamos skirtingomis sąlygomis (pirmą džiovinimo valandą: džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai ir kambario temperatūroje, vėliau perkeliama džiovinti kambario temperatūroje dviem mėnesiams). Polimerinės kompozicijos plėvelių atpalaidavimo tyrimo spektrofotometriniai duomenys pavaizduoti 27 paveiksle. Iš gautų duomenų galime spręsti, jog plėvelės, kurios buvo džiovintos džiovinimo spintoje absorbcija po 60 minučių atpalaidavimo tyrimo yra didesnė (0,074 A) lyginant su tos pačios kompozicijos plėvelėmis, kurios buvo džiovintos kambario temperatūroje (0,063 A).



27 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY kompozicijos plėvelių absorbcijos tyrimų rezultatai

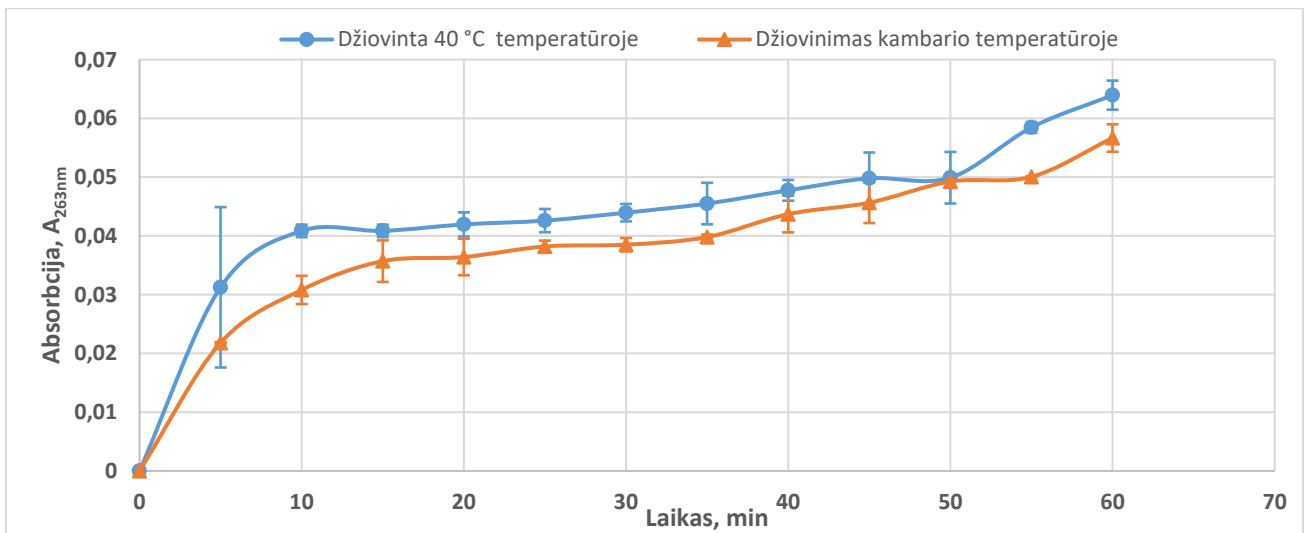
Išanalizavus kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY katik pagamintų plėvelių ir plėvelių, kurios buvo džiovintamos dvejus mėnesius, duomenis, buvo pastebėta, jog spektrofotometriniai duomenys skiriasi analizės trukmės laike. Absorbcijos pokyčių histograma žr. 28 paveiksle. Plėvelės, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis didžiausias absorbcijos nuokrypis yra po 35 minučių tirpinimo ir siekia -19,02 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 10 minučių tirpinimo ir siekia -0,54 %. Plėvelės, kurios buvo džiovintos džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai, didžiausias absorbcijos nuokrypis yra po 55 minučių tirpinimo ir siekia -10,7 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 15 minučių tirpinimo ir siekia -1,21 %.



28 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY kompozicijos absorbcijos pokyčių histograma

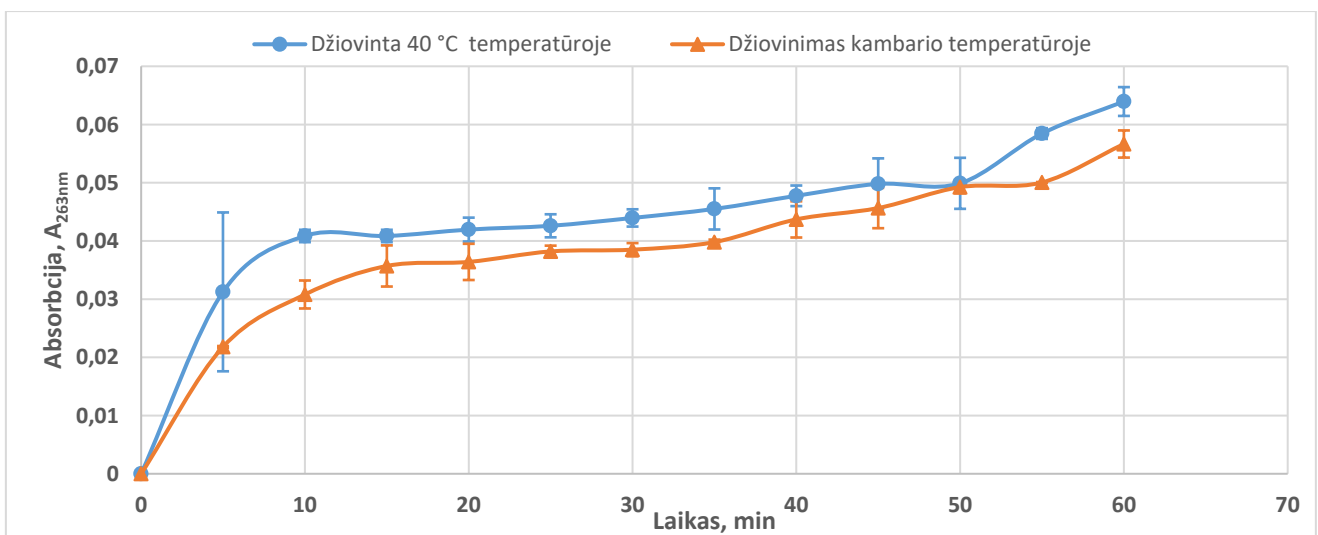
Taigi, pagal plėvelių absorbcines vertes galime daryti išvada, kad plėvelės, kurios buvo džiovintamos kambario temperatūros sąlygomis, suteiks mažiausią absorbciją lyginant ta pačia kompozicija, kurioje yra veiklioji medžiaga. Šis tyrimas buvo atliktas, norint įsitikinti, jog plėvelės absorbcija neturi įtakos atpalaiduotai veikliajai medžiagai. Atlikus tyrimą ir pagal gautus rezultatus galime daryti išvadą, kad plėvelės prarastu mažiau atpalaidavimo efektyvumo ar patirtų išvaizdos pokyčių dviejų mėnesių laikotarpyje jei jas džiovintumėme džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai.

Ištirpinus 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY kompozicijos plėveles, kurios buvo džiovintamos skirtingomis sąlygomis (pirmą džiovinimo valandą: džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai ir kambario temperatūroje, vėliau perkeliama džiovinti kambario temperatūroje 23 valandoms) atpalaidavimo duomenys pavaizduoti 29 paveiksle. Iš gautų duomenų galime spręsti, jog plėvelės, kurios buvo džiovintos džiovinimo spintoje absorbcija po 60 minučių atpalaidavimo tyrimo yra didesnė (0,073 A) lyginant su tos pačios kompozicijos plėvelėmis, kurios buvo džiovintos kambario temperatūroje (0,053 A).



29 pav. Polimerinės kompozicijos 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY 24 valandas džiovintų plėvelių atpalaidavimo tyrimų rezultatai

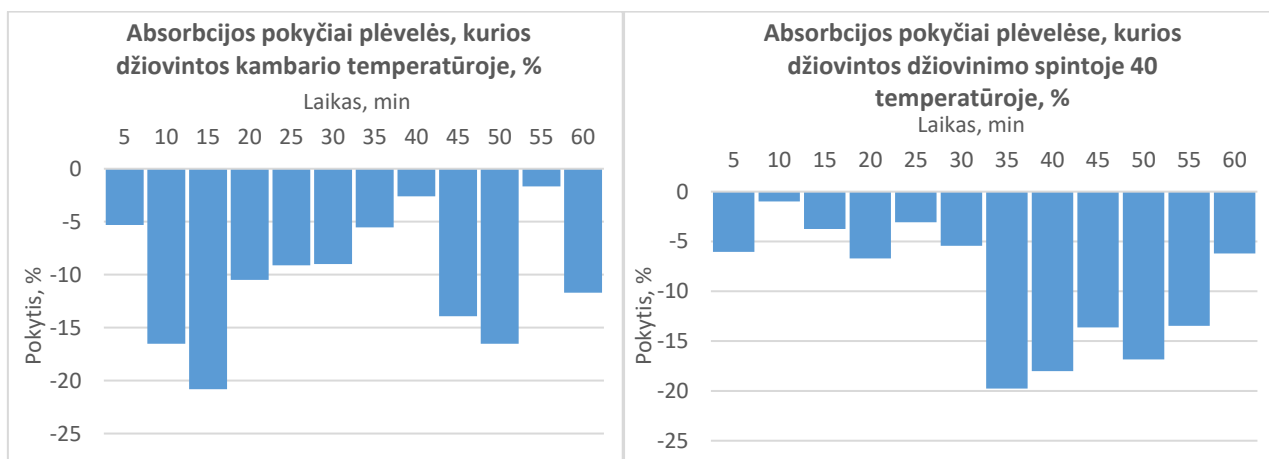
Taip pat buvo atlikti absorbcijos tyrimai ištirpinus 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY kompozicijos plėveles, kurios buvo džiovintos skirtingomis sąlygomis (pirmą džiovinimo valandą: džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai ir kambario temperatūroje, vėliau perkeliama džiovinti kambario temperatūroje dviem mėnesiams). Polimerinės kompozicijos plėvelių atpalaidavimo tyrimo spektrofotometriniai duomenys pavaizduoti 30 paveiksle. Iš gautų duomenų galime spręsti, jog plėvelės, kurios buvo džiovintos džiovinimo spintoje absorbcija po 60 minučių atpalaidavimo tyrimo yra didesnė (0,064 A) lyginant su tos pačios kompozicijos plėvelėmis, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis (0,057 A).



30 pav. Polimerinės kompozicijos 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY kompozicijos plėvelių absorbcijos tyrimų rezultatai

Išanalizavus kompozicijos 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY katik pagamintų plėvelių ir plėvelių, kurios buvo džiovintos dvejus mėnesius, duomenis, buvo pastebėta, jog spektrofotometriniai rezultatai skiriasi analizės trukmės laike. Absorbcijos pokyčių histograma žr. 31 pav. Plėvelės, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis didžiausias absorbcijos nuokrypis yra po 15 minučių tirpinimo ir siekia -20,82 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 55 minutėms tirpinimo ir siekia

-1,67 %. Plėvelės, kurios buvo džiovintos džiovavimo spintoje esant 40 °C temperatūrai, didžiausias absorbcijos nuokrypis yra po 35 minučių tirpinimo ir siekia -19,77 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 10 minučių tirpinimo ir siekia 0,99 %. Taigi, pagal plėvelių absorbcines vertes galime daryti išvadą, kad plėvelės, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis, suteiks mažiausią absorbciją lyginant su ta pačia polimerine kompozicija, kurioje yra veiklioji medžiaga. Šis tyrimas buvo atliktas, norint įsitikinti, jog plėvelės absorbcija neturi įtakos atpalaiduotai veikliajai medžiagai. Atlikus tyrimą ir pagal gautus rezultatus galime daryti išvadą, kad plėvelės prarastų mažiau atpalaidavimo efektyvumo dvejų mėnesių laikotarpyje, jei jas džiovintume džiovavimo spintoje 40 °C temperatūroje.



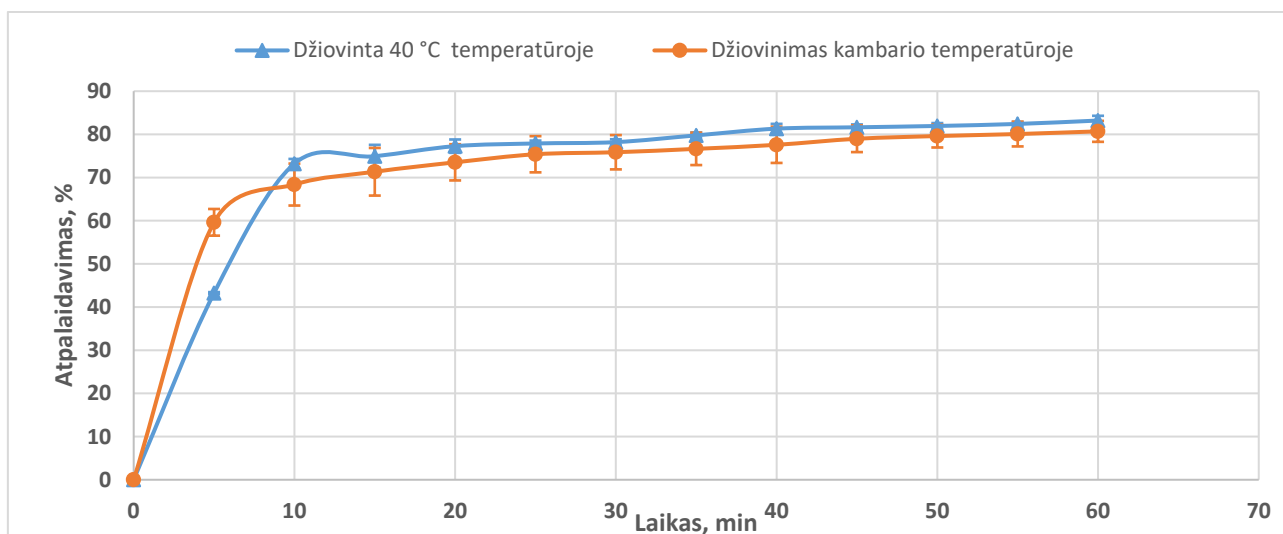
31 pav. Polimerinės kompozicijos 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY kompozicijos absorbcijos pokyčių histograma

Apibendrinus visų polimerinių kompozicijų plėvelių gautus atpalaidavimo tyrimo rezultatus, galime teigti jog, katik paruoštų po išdžiovinimo džiovavimo spintoje, esant 40 °C temperatūrai didžiausią absorbciją (0,081 A) suteikia 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY plėvelė, mažiausią – 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY plėvelė, kurios atpalaidavimo absorbcija yra lygi 0,067 A. O po džiovavimo dvejus mėnesius didžiausią absorbciją (0,074 A) pasižymėjo 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY, mažiausia – 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY, kurios atpalaidavimo absorbcijos reikšmė yra lygi 0,048 A. Katik paruoštų plėvelių ir išdžiovintų kambario temperatūroje didžiausią absorbciją 0,073 A yra 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY kompozicijos plėvelėse, o mažiausia (0,045 A) kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY plėvelėse. O po džiovavimo dvejus mėnesius didžiausią absorbciją (0,063 A) buvo 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10% GLY plėvelėse, mažiausia – 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY kompozicijos plėvelėse, absorbcijos vertė lygi 0,045 A. Didžiausius absorbcijos pokyčius po išdžiovinimo džiovavimo spintoje parodė 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY plėvelė, nes didžiausias pokytis -33,05 %, o mažiausias pokytis 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY plėvelėje (0,99 %). Mažiausias pokytis po džiovavimo kambario temperatūroje 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY plėvelėje ir jo reikšmė -0,54 %, o didžiausias -22,66 % 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY plėvelėje.

3.5. Lidokaino atpalaidavimo iš polimerinių plėvelių tyrimai

Atitinkamai buvo atlikti tyrimai su 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY su 7 % lidokaino kompozicinėmis plėvelėmis, kurios buvo džiovintos tokiomis sąlygomis: dalis plėvelių valandą buvo džiovintos spintoje esant 40 °C temperatūrai, kita dalis kambario temperatūroje, vėliau visos plėvelės perkliamos džiovinti kambario temperatūros sąlygomis 23 valandas. Išdžiovintos plėvelės

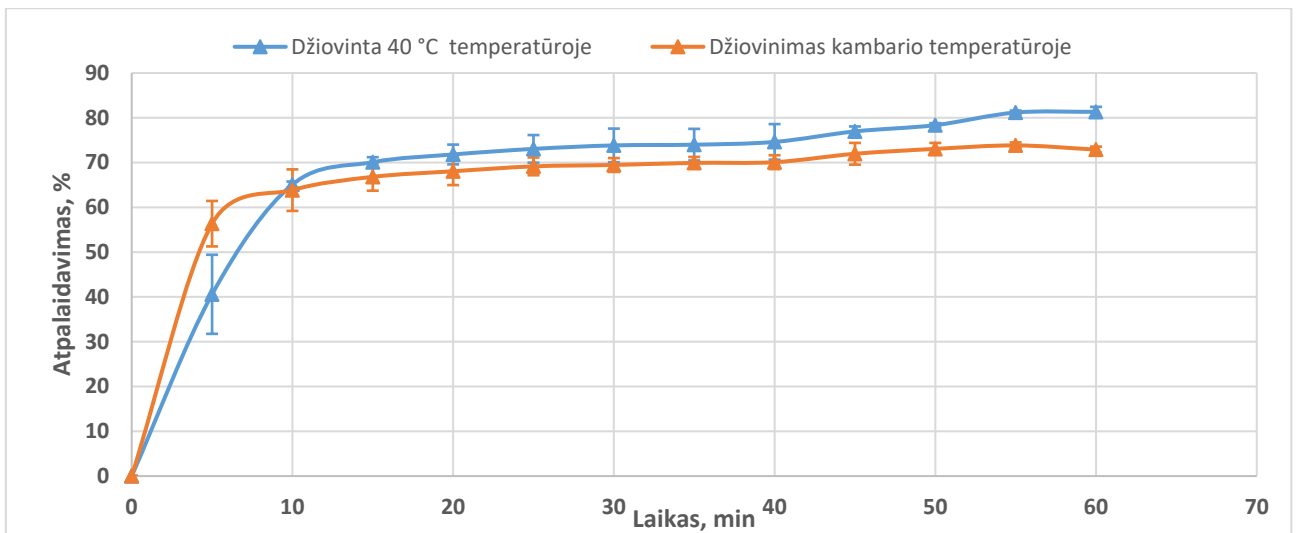
buvo išimamos iš džiovinimui skirtų lėkštelių ir pasveriamos. Tuomet plėvelės buvo panardinamos į 20 ml distiliuoto vandens ir analizuojami mėginiai kas 5 minutes valandą spektrofotometriniu būdu. Gauti duomenys pavaizduoti 32 paveiksle.



32 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY su 7 % lidokainu 24 valandas džiovintų plėvelių veikliosios medžiagos atpalaidavimo tyrimų rezultatai

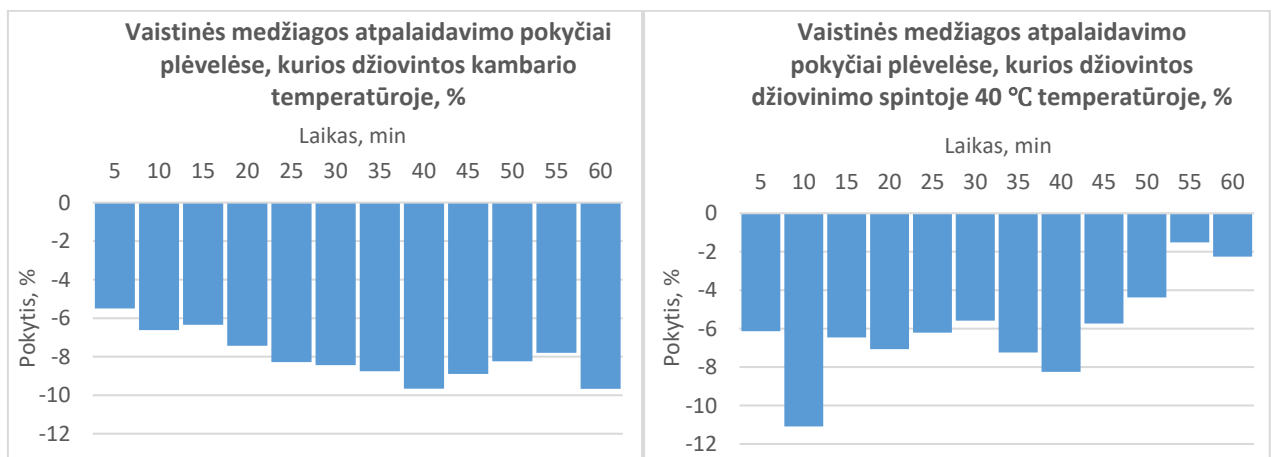
Atlikus polimerinių plėvelių (1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY su 7 % lidokainu) VM atpalaidavimo tyrimus *in vitro* sąlygomis, gauti rezultatai (pavaizduoti 32 paveiksle) parodė, jog daugiausia lidokaino yra atpalaiduojama iš džiovinimo spintoje išdžiovintos polimerinės kompozicijos plėvelių ir atpalaidavimas po 60 minučių tirpinimo siekia 83,2 %, kai tuo tarpu iš kambario temperatūroje išdžiovintos polimerinės kompozicijos plėvelių per 60 minučių yra atpalaiduojama 80,7 %.

Tyrimas buvo pakartotas po dviejų mėnesių įsitikinti, jog 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY plėvelės su veikliąja medžiaga atpalaidavimo tyrimo rezultatai nepakinta saugant plėveles kambario temperatūros sąlygomis. Gauti rezultatai (pavaizduoti 33 pav.) parodė, jog VM atpalaidavimas tose plėvelėse, kurios buvo džiovintos džiovinimo spintoje yra 81,32 % ir yra didesnis lyginant su tos pačios kompozicinės plėvelėmis su veikliąja medžiaga, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis (72,9 %).



33 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY su 7 % lidokainu plėvelių, kurios buvo džiovintos dvejus mėnesius veikliosios medžiagos atpalaidavimo tyrimų rezultatai

Išanalizavus polimerinių kompozicijų su veikliąja medžiaga katik pagamintų plėvelių ir plėvelių, kurios buvo džiovintos dvejus mėnesius, duomenis, buvo pastebėta, jog vaistinės medžiagos atpalaidavimo rezultatai skiriasi analizės trukmės laike. Vaistinės medžiagos atpalaidavimo pokyčių histograma žr. 34 pav. Plėvelės, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis didžiausias atpalaidavimo procentinis nuokrypis yra po 60 minučių tirpinimo ir siekia -9,67 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 5 minutėms tirpinimo ir siekia -5,5 %. Plėvelės, kurios buvo džiovintos džiovintose spintoje didžiausias atpalaidavimo procentinis nuokrypis yra po 10 minučių tirpinimo ir siekia -11,09 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 55 minutėms tirpinimo ir siekia -1,52 %. Lyginat kompozicines plėveles su VM katik pagamintos ir išdžiovinatos, bei po dviejų mėnesių džiovintose atpalaidavimą po 60 minučių galime teigti, jog VM atpalaidavimas tose plėvelėse, kurios buvo džiovintos džiovintose spintoje atpalaidavimo procentinė vertė sumažėjo 1,88 %, o džiovintose kambario temperatūroje sumažėjo 7,8 %.

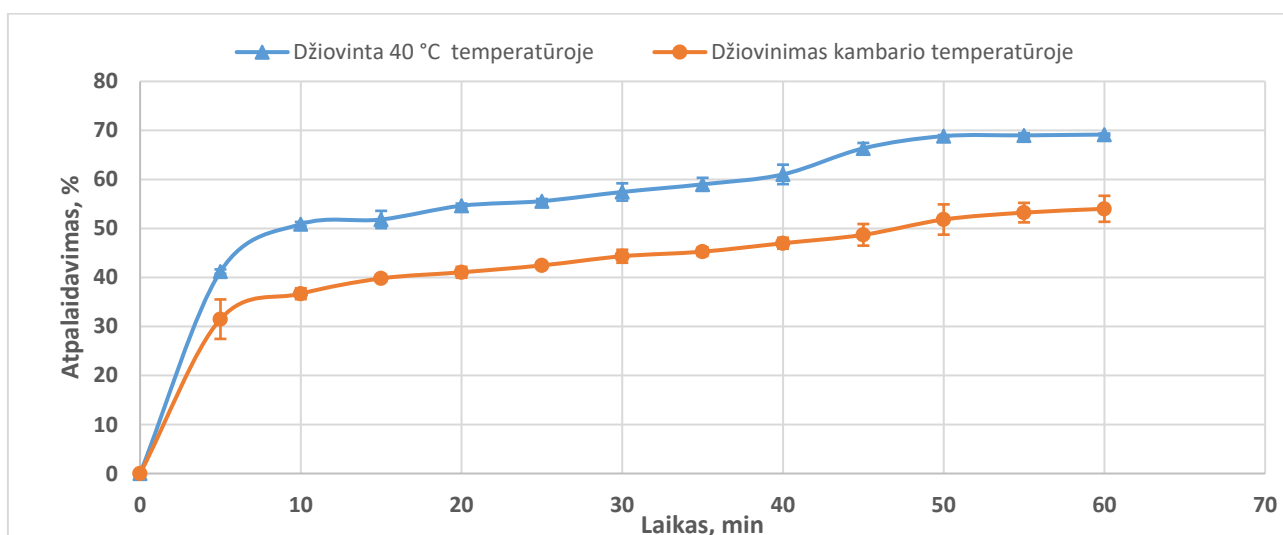


34 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY su 7 % lidokainu vaistinės medžiagos atpalaidavimo pokyčių histograma

Taigi, pagal polimerinių kompozicinių plėvelių su veikliąja medžiaga atpalaidavimo procentines vertes galime daryti išvada, kad katik pagamintos ir išdžiovinatos plėvelės, kurios buvo džiovintos

kambario temperatūros sąlygomis, atpalaiduos mažiau (80,7%) veikliosios medžiagos lyginant tos pačios kompozicijos plėvelę, kurioje yra veiklioji medžiaga, tik išdžiovinata džiovintame spintoje, atpalaidavimo procentine verte (83,2 %). Atlikus pakartotinį tyrimą su plėvelėmis, kurios buvo džiovintos dvejus mėnesius, buvo pastebėta, jog VM atpalaiduojama mažiau iš plėvelių kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis (-7,8 %) ir džiovintos džiovintame spintoje (-1,88 %). Atlikus tyrimus ir pagal gautus rezultatus galime daryti išvadą, kad polimerinės kompozicijos plėvelės su VM prarastu mažiau atpalaidavimo efektyvumo dvejų mėnesių laikotarpyje, jei jas džiovintume džiovintame spintoje 40 °C temperatūroje.

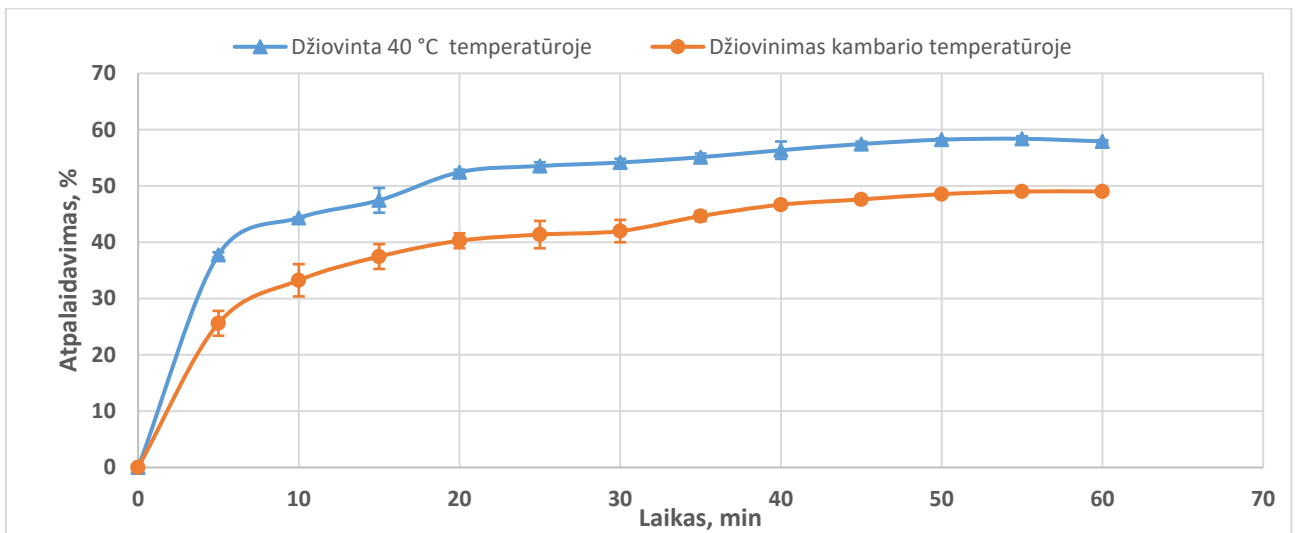
Taip pat buvo atlikti tyrimai su 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY su 7 % lidokainu kompozicinėmis plėvelėmis, kurios buvo džiovintos tokiomis sąlygomis: dalis plėvelių valandą buvo kambario temperatūroje, kita dalis džiovintos džiovintame spintoje esant 40 °C temperatūrai, vėliau visos plėvelės perkeltos džiovinti kambario temperatūros sąlygomis 23 valandas. Išdžiovinatos plėvelės buvo išimamos iš lėkštelių ir pasveriamos. Tuomet plėvelės buvo panardinamos į chemines stiklines, kurios buvo pripildytos 20 ml distiliuoto vandens ir analizuojami mėginiai kas 5 minutes valandą spektrofotometrinio būdu. Gauti duomenys pavaizduoti 35 paveiksle.



35 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY su 7 % lidokainu 24 valandas džiovintų plėvelių veikliosios medžiagos atpalaidavimo tyrimų rezultatai

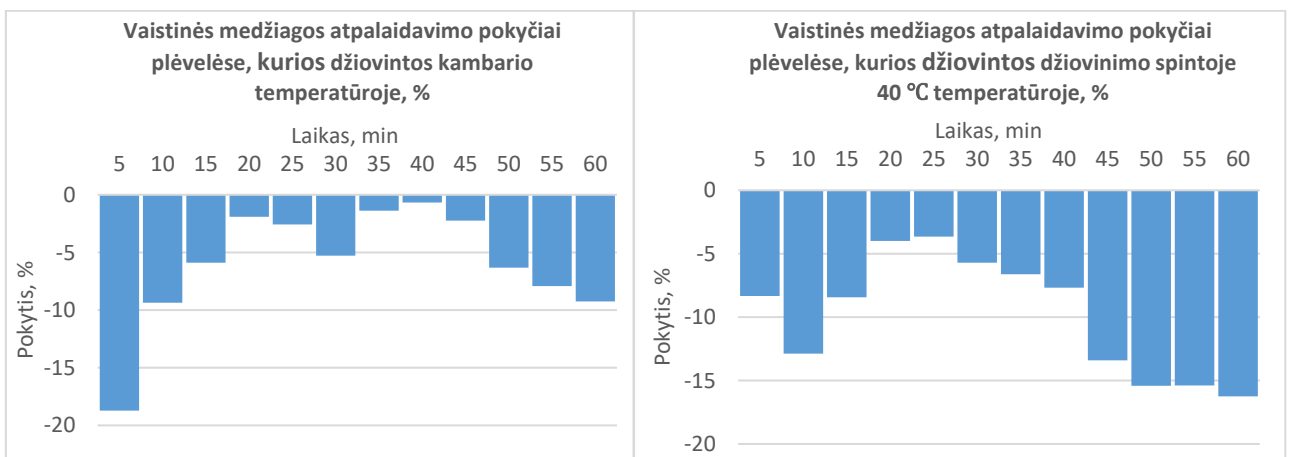
Katik pagamintos ir išdžiovinatos kompozicinės plėvelės 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY su 7 % lidokaino atpalaidavimo tyrimas *in vitro* sąlygomis parodė tai, jog daugiausia lidokaino yra atpalaiduojama iš džiovintame spintoje išdžiovinatos polimerinės kompozicijos plėvelių ir atpalaidavimas po 60 minučių tirpinimo siekia 69,15 %, kai tuo tarpu iš kambario temperatūroje išdžiovinatos polimerinės kompozicijos plėvelių per 60 minučių yra atpalaiduojama 54 %.

Tyrimas buvo pakartotas po dvejų mėnesių įsitikinti, jog kompozicinės plėvelės su veikliąja medžiaga atpalaidavimo tyrimo rezultatai nepakinta saugant plėvelės kambario temperatūros sąlygomis. Gauti rezultatai (pavaizduoti 36 pav.) parodė, jog VM atpalaidavimas tose plėvelėse, kurios buvo džiovintos džiovintame spintoje yra didesnis ir siekė 57,91 % lyginant su tos pačios kompozicinės plėvelėmis su veikliąja medžiaga, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis (49 %).



36 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY su 7 % lidokainu plėvelių, kurios buvo džiovintos dvejus mėnesius veikliosios medžiagos atpalaidavimo tyrimų rezultatai

Išanalizavus polimerinių kompozicijų su veikliąja medžiaga katik pagamintų plėvelių ir plėvelių, kurios buvo džiovintos dvejus mėnesius, duomenis, buvo pastebėta, jog vaistinės medžiagos atpalaidavimo duomenys pasikeitė analizės metu (0–60 min). Vaistinės medžiagos atpalaidavimo pokyčių histograma žr. 37 pav. Plėvelės, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis didžiausias atpalaidavimo procentinis nuokrypis yra po 5 minučių tirpinimo ir siekia -18,71 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 40 minučių tirpinimo ir siekia -0,66 %. Plėvelės, kurios buvo džiovintos džiovavimo spintoje esant 40 °C temperatūrai, didžiausias atpalaidavimo procentinis nuokrypis yra po 60 minučių tirpinimo ir siekia -16,25 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 25 minutėms tirpinimo ir siekia -3,65 %. Lyginat kompozicines plėveles su vaistine medžiaga katik pagamintos ir išdžiovintos, bei po dvejų mėnesių džiovavimo atpalaidavimą po 60 minučių galime teigti, jog VM atpalaidavimas tose plėvelėse, kurios buvo džiovintos džiovavimo spintoje atpalaidavimo procentinė vertė sumažėjo 11,24 %, o džiovintose kambario temperatūroje sumažėjo 5 %.

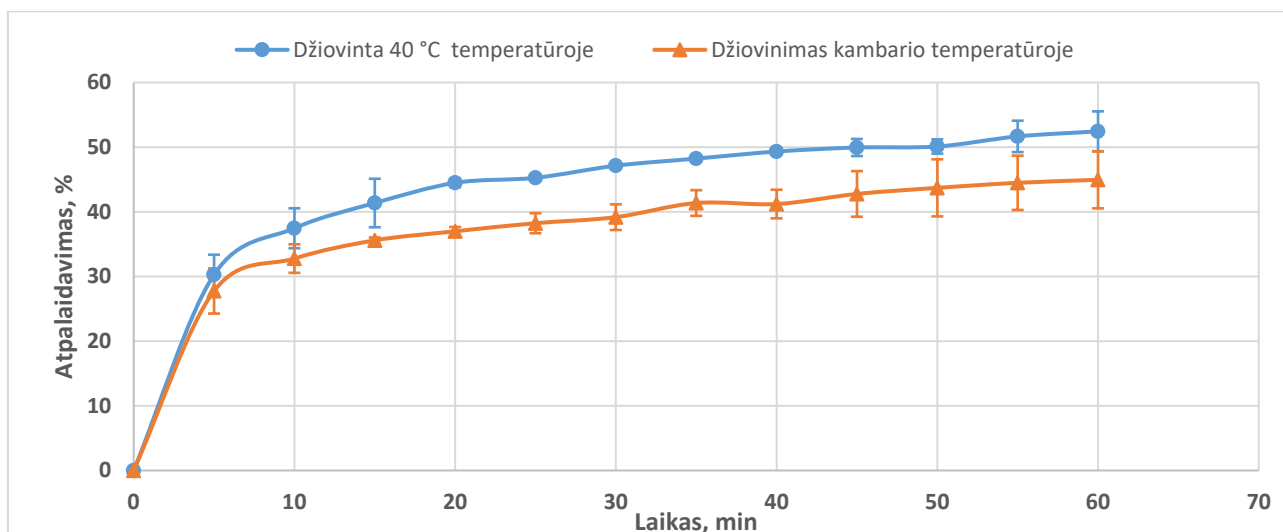


37 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY su 7 % lidokainu vaistinės medžiagos atpalaidavimo pokyčių histograma

Taigi, pagal polimerinių kompozicinių plėvelių su veikliąja medžiaga atpalaidavimo procentines vertes galime daryti išvada, kad plėvelės, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis, atpalaiduos mažiau (54 %) veikliosios medžiagos lyginant tos pačios

kompozicijos plėvelėmis, kurioje yra veiklioji medžiaga, tik išdžiovinta džiovinimo spintoje, atpalaidavimo procentinė vertė 69,15 %. Atlikus pakartotinį tyrimą su plėvelėmis, kurios buvo džiovinamos dvejus mėnesius, buvo pastebėta, jog VM atpalaiduojama mažiau iš plėvelių, kurios buvo džiovinamos kambario temperatūros sąlygomis (-5 %) ir džiovintos džiovinimo spintoje (-11,24 %). Atlikus tyrimus ir pagal gautus rezultatus galime daryti išvadą, kad polimerinės kompozicijos plėvelės su VM prarastu mažiau atpalaidavimo efektyvumodviejų mėnesių laikotarpyje, jei jas džiovintume kambario temperatūros sąlygomis.

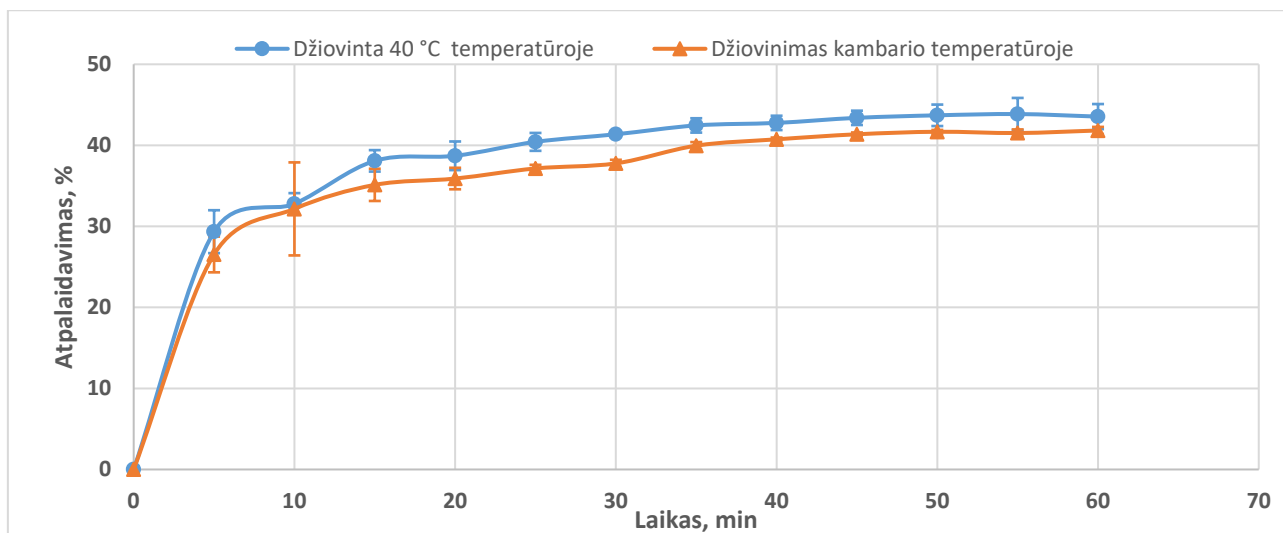
Buvo atlikti tyrimai su 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY su 5 % lidokaino kompozicinėmis plėvelėmis, kurios buvo džiovintos tokiomis sąlygomis: dalis plėvelių valandą buvo kambario temperatūroje, kita dalis džiovinamos džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai, vėliau visos plėvelės perkeliamos džiovinti kambario temperatūroje 23 valandoms. Išdžiovintos plėvelės buvo išimamos iš lėkštelių ir pasveriamos. Tuomet plėvelės buvo panardinamos į chemines stiklines, kurios buvo pripildytos 20 ml distiliuoto vandens ir analizuojami mėginiai kas 5 minutes valandą spektrofotometrinio būdu. Gauti duomenys pavaizduoti 38 paveiksle.



38 pav. Polimerinės kompozicijos 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY su 5 % lidokainu 24 valandas džiovintų plėvelių veikliosios medžiagos atpalaidavimo tyrimų rezultatai

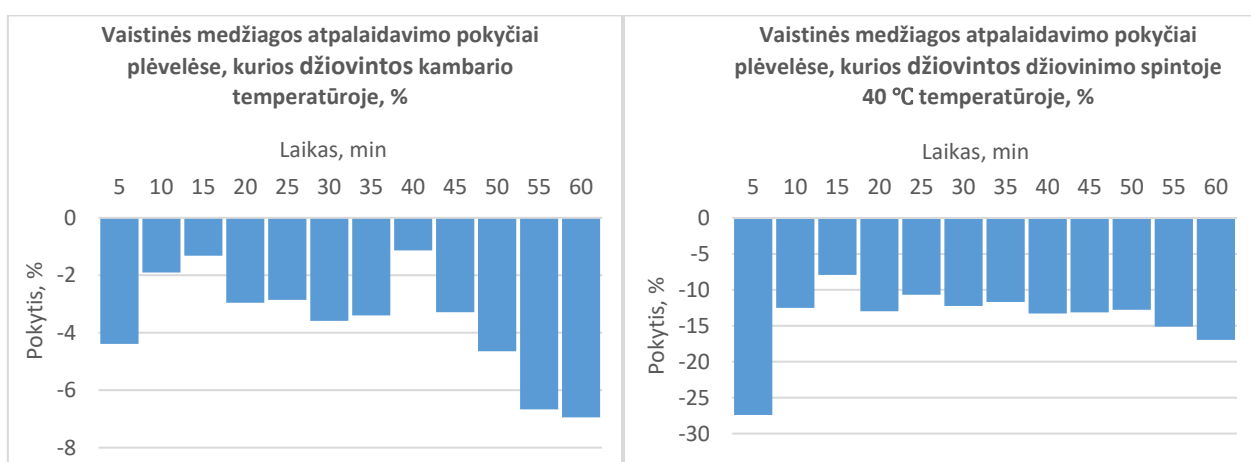
Atlikus polimerinių plėvelių (10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY su 5 % lidokainu) VM atpalaidavimo tyrimus *in vitro* sąlygomis, gauti rezultatai (pavaizduoti 38 paveiksle) parodė, jog daugiausia lidokaino yra atpalaiduojama iš džiovinimo spintoje išdžiovintos polimerinės kompozicijos ir atpalaidavimas po 60 minučių tirpinimo siekia 52,45 %, kai tuo tarpu iš kambario temperatūroje išdžiovintos polimerinės kompozicijos per 60 minučių yra atpalaiduojama 44,96 %.

Tyrimas buvo pakartotas po dviejų mėnesių įsitikinti, jog kompozicinės plėvelės su veikliąja medžiaga nepakinta saugant plėveles kambario temperatūros sąlygomis ir gauti rezultatai (pavaizduoti 39 paveiksle) parodė, jog VM atpalaidavimas tose plėvelėse, kurios buvo džiovintos džiovinimo spintoje yra didesnis ir siekė 43,55 % lyginant su tos pačios kompozicinės plėvelėmis su veikliąja medžiaga, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis (41,83 %).



39 pav. Polimerinės kompozicijos 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY su 5 % lidokainu plėvelių, kurios buvo džiovintos dvejus mėnesius veikliosios medžiagos atpalaidavimo tyrimų rezultatai

Išanalizavus polimerinių kompozicijų su veikliąja medžiaga katik pagamintų plėvelių ir plėvelių, kurios buvo džiovintos dvejus mėnesius, duomenis, buvo pastebėta, jog vaistinės medžiagos atpalaidavimo duomenys pasikeitė analizės metu (0–60 min). Vaistinės medžiagos atpalaidavimo pokyčių histograma žr. 40 pav. Plėvelės, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis didžiausias atpalaidavimo procentinis nuokrypis yra po 60 minučių tirpinimo ir siekia -6,94 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 15 minučių tirpinimo ir siekia -1,32 %. Plėvelės, kurios buvo džiovintos džiovavimo spintoje esant 40 °C temperatūrai, didžiausias atpalaidavimo procentinis nuokrypis yra po 5 minučių tirpinimo ir siekia -27,4 %, o mažiausias nuokrypis praėjus 15 minučių tirpinimo ir siekia -7,92 %. Lyginat kompozicines plėveles su VM katik pagamintos ir išdžiovintos, bei po dviejų mėnesių džiovavimo atpalaidavimą po 60 minučių galime teigti, jog VM atpalaidavimas tose plėvelėse, kurios buvo džiovintos džiovavimo spintoje atpalaidavimo procentinė vertė sumažėjo 8,9 %, o džiovintose kambario temperatūroje sumažėjo 3,13 %.



40 pav. Polimerinės kompozicijos 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY su 5 % lidokainu vaistinės medžiagos atpalaidavimo pokyčių histograma

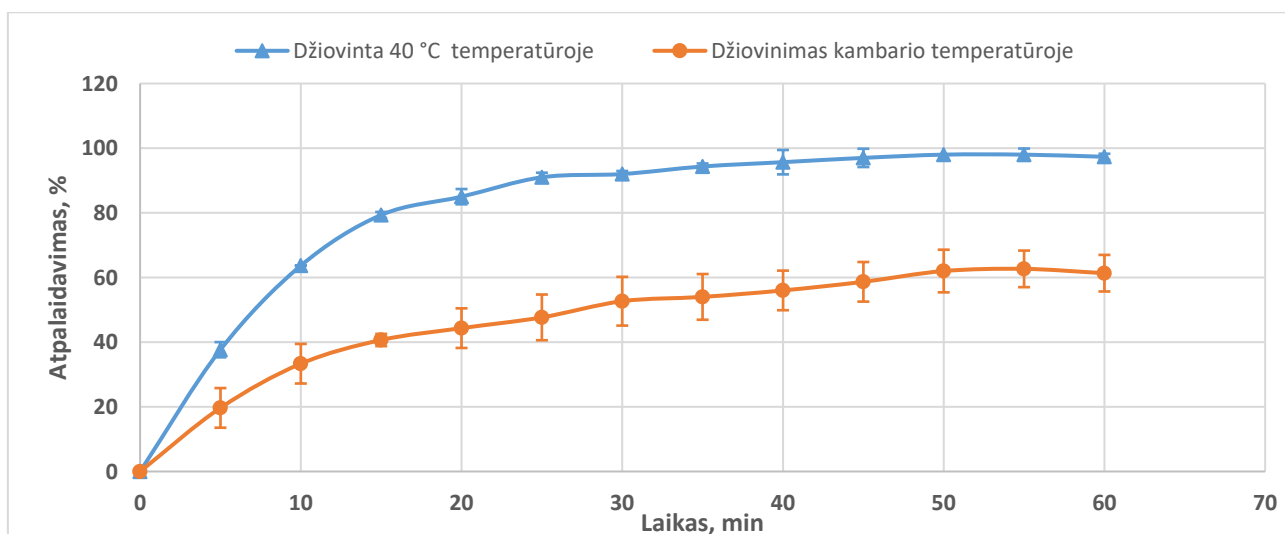
Taigi, pagal polimerinių kompozicinių plėvelių su veikliąja medžiaga atpalaidavimo procentines vertes galime daryti išvada, kad plėvelės, kurios buvo džiovintos kambario temperatūros sąlygomis, atpalaiduos mažiau (44,96 %) lyginant tos pačios kompozicijos plėvelėmis, kurioje yra

veiklioji medžiaga, tik išdžiovinta džiovinimo spintoje, atpalaidavimo procentinė vertė 52,45 %. Atlikus pakartotinį tyrimą su plėvelėmis, kurios buvo džiovintos dvejus mėnesius, buvo pastebėta, jog VM atpalaiduojama mažiau iš plėvelių, kurios džiovintos kambario temperatūros sąlygomis (-3,13 %) ir džiovintos džiovinimo spintoje (-8,9 %). Atlikus tyrimus ir pagal gautus rezultatus galime daryti išvadą, kad polimerinės kompozicijos plėvelės su VM prarastu mažiau atpalaidavimo efektyvumo dviejų mėnesių laikotarpyje jei jas džiovintume kambario temperatūros sąlygomis.

Apibendrinant visų kompozicijų plėvelių su VM atpalaidavimo tyrimus, didžiausias lidokaino kiekis 83,2 % buvo atpalaiduotas iš 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY su 7 % lidokaino kompozicijos, o mažiausias, kuris siekė 44,96 % iš 10 % PEG + 5 % PVA + 5 % GLY su 5 % lidokainu kompozicijos. Tad tolimesniems tyrimams buvo nuspręsta naudoti 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY su 7 % lidokaino kompoziciją ją džiovinant džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai.

3.6. Mikrodatų padengtų polimerine kompozicija su lidokainu *in vitro* tyrimas

Po atliktų 3 skirtingų polimerinių kompozicijų su veikliąja medžiaga atpalaidavimo tyrimų *in vitro* sąlygomis, buvo pasirinkta didžiausią lidokaino kiekį (83,2 %) atpalaidavusi plėvelė, kuri buvo 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY. Tad mikrodatos buvo dengiamos po 40 µl šios kompozicijos tirpalo su veikliąja medžiaga ir džiovinamos dviem būdais: 30 minučių kambario temperatūroje arba džiovinimo spintoje esant 40 °C temperatūrai, o po to perkeliamos džiūti kambario temperatūroje 23 valandoms. Joms išdžiūvus jos buvo pasveriamos ir patalpinamos į chemines stiklines, kurios buvo pripildytos 5 ml distiliuoto vandens ir tirpinamos valandą laiko kas 5 minutes imant mėginius ir matuojant jų spektrofotometrines vertes. Gauti duomenys pateikti 41 paveiksle.



41 pav. Polimerinės kompozicijos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY su 7 % lidokainu veikliosios medžiagos atpalaidavimo tyrimų rezultatai

Padengus MA šia kompozicija ir atlikus VM atpalaidavimo tyrimus *in vitro* sąlygomis, gauti rezultatai (pavaizduoti 41 paveiksle) parodė, jog geriausiai lidokainas yra atpalaiduojamas iš džiovinimo spintoje išdžiovintos polimerinės kompozicijos plėvelių ir atpalaidavimas po 60 minučių tirpinimo siekia 97,34 %, kai tuo tarpu iš kambario temperatūroje išdžiovintos polimerinės kompozicijos plėvelių per 60 minučių yra atpalaiduojama 61,34 % veikliosios medžiagos.

3.7. Mikrodatų padengtų polimerine kompozicija su lidokainu *ex vivo* tyrimas

Literatūroje yra teigiama, jog skvarbos į odą *ex vivo* tyrimai dažniausiai atliekami 8–24 valandų per nepažeistą odą, kurių metu į odą gali prasiskverbti keli procentai veikliosios medžiagos. Vaistinės medžiagos prasiskverbimas pro odą priklauso nuo hidrofiliškumo ir hidrofobiškumo. Pro odą gali prasiskverbti ir bene didžiausią koncentraciją pasiekti vidutino lipofiliškumo medžiagos, kurių $\log P < 4$ [65,82]. Naudojant mikrodatas, kurių smailių ilgis yra 1000 μm ir jos po kontakto su oda praduria tiek raginį tiek epidermio sluoksnį, skvarbos tyrimas buvo atliekamas 24 valandas.

7 lentelė. Lidokaino skvarbos į odą *ex vivo* tyrimų rezultatai

	MA	Kontrolė
Epidermis	-	-
Derma	12,96±0,41 $\mu\text{g/ml}$	3,487±0,66 $\mu\text{g/ml}$

Atlikti tyrimų rezultatai parodė, kad per 24 valandas pažeidus odą mikrodatomis epidermyje lidokaino nesusikaupė, o dermoje 12,96 ± 0,41 $\mu\text{g/ml}$ ir tai parodo, jog dermoje 3,72 karto daugiau, lyginant su kontroliniu mėginiu. Kontrolės lidokaino srautas viename kvadratiname odos centimetre į dermą siekė 5,44 ± 1,03 $\mu\text{g/ml}$, o atlikus pažaidą su mikrodatomis dermoje buvo aptikta 20,25 ± 0,26 $\mu\text{g/ml}$. Taigi, vaistinės medžiagos srautas per odą, kuri buvo paveikta mikrodatų buvo didesnis į dermą 3,72 karto, lyginant su kontrole.

Gauti tyrimo rezultatai patvirtina mokslinėje literatūroje paskelbtus duomenis, jog tiriant skvarbą į žmogaus odą yra svarbu atsižvelgti į veikliosios medžiagos lipofilines savybes. Tad, pagal nustatytą lidokaino $\log P = 2,44$ galime spręsti, jog ši veiklioji medžiaga turėtų kauptis raginiame arba epidermio sluoksnyje [65,69]. Tačiau paveikus odą mikrodatomis pro raginį ir epidermio sluoksnį vaistinė medžiaga gali lengviau nukeliauti į dermos sluoksnį. Kai kuriais atvejais, priklausomai nuo mikrodatų dydžio, gali būti praduriamas ir dermos paviršius, todėl veikliosios medžiagos koncentracija gali būti pati didžiausia dermoje.

Įvertinus atliktų tyrimu su lidokainu rezultatus, galime teigti, kad geresnis vaistinės medžiagos pernešimas vyksta neformuojant medžiagos plėvelės ant adatų. Tokius rezultatus galėjo lemti keletas priežasčių. Viena iš jų galėjo būti, jog atsižvelgiant į ribotą hidrofilinės fazės kiekį biologinėje matricoje, galima įvertinti, kad lidokaino skvarba į odą *ex vivo* yra ribojantis faktorius. Kita priežastis – susiformavęs labai mažas arba nepakankamas medžiagos kiekis ant mikrodatų. Visa tai galėjo nulemti mažus lidokaino prasiskverbimo odoje kiekius.

Išvados

1. Sumodeliuotos polimerinių plėvelių kompozicijos buvo įvertintos pagal plėvelės išvaizdą, elastingumą, trapumą ir mechanines savybes ir tolimesniems tyrimams su veikliąja medžiaga buvo atrinktos 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY, 1,5 % KMC + 5 % PVA + 10 % GLY, 10 % PEG + 5 % PVA + 5% GLY kompozicijos. Patvirtinta, jog efektyviausias plėvelių džiovavimo būdas yra džiovavimo spintoje, esant 40 °C temperatūrai vieną valandą, o po to plėvelės paliekamos džiūti kambario temperatūroje 23 valandas.
2. Mikroadatų padengimas dviem polimerinės kompozicijos sluoksniais neapriboja praktinio jų panaudojimo sukeldamas odos paviršiaus mechaninę pažeidimą, o lidokaino kiekis esantis užneštame plėvelės polimero kiekyje yra pakankamas (viename kvadratiname centimetre 25 µg/ml) sukelti farmakologinį poveikį.
3. Ištyrus ir atlikus atleidavimo tyrimus konstatuota, kad iš 1,5 % KMC + 5 % PVA + 5 % GLY polimerinės kompozicijos yra atpalaiduojamas didžiausias veikliosios medžiagos kiekis (83,2 %), todėl ji buvo pasirinkta naudoti tolimesniuose veikliosios medžiagos skvarbos į odą tyrimuose.
4. Formuojant vaistinės medžiagos plėveles ant mikroadatų, odos epidermio sluoksnyje lidokaino neaptikta, tačiau dermoje nustatytas 3,72 karto didesnis lidokaino kiekis lyginant su kontroliniu mėginiu. Tai patvirtina, kad polimerinėmis kompozicijomis dengtos mikroadatos gali būti pritaikomos siekiant efektyvesnės vaistinės medžiagos skvarbos pro odą.

Literatūros sąrašas

1. HARMATZ, A. Local Anesthetics: Uses and Toxicities. *Surgical Clinics of North America*. [interaktyvus] 2009. Vol. 89, no. 3, 587–598 [žiūrėta 2021-02-04].
2. CORMIER, M., et al. Transdermal Delivery of Desmopressin Using a Coated Microneedle Array Patch System. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2004, vol. 97, no. 3, 503–511 [žiūrėta 2020-09-12]. doi:10.1016/s0168-3659(04)00171-3.
3. YEU-CHUN, K., et al. Stability Kinetics of Influenza Vaccine Coated onto Microneedles During Drying and Storage. *Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2010, vol. 28, no. 1, 135–144 [žiūrėta 2020-10-03]. doi:10.1007/s11095-010-0134-6.
4. PEARTON, M., et al. Microneedle Delivery of Plasmid DNA to Living Human Skin: Formulation Coating, Skin Insertion and Gene Expression. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2012, vol. 160, no. 3, 561–569 [žiūrėta 2021-03-02]. doi:10.1016/j.jconrel.2012.04.005.
5. CHONG, R. H., et al. Gene Silencing Following siRNA Delivery to Skin via Coated Steel Microneedles: *In Vitro* and *in Vivo* Proof-of-Concept. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2013, vol. 166, no. 3, 211–219 [žiūrėta 2021-03-02]. doi:10.1016/j.jconrel.2012.12.030.
6. ZHANG, Y., et al. Development of Lidocaine-Coated Microneedle Product for Rapid, Safe, and Prolonged Local Analgesic Action. *Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2011, vol. 29, no. 1, 170–177 [žiūrėta 2021-01-02]. doi:10.1007/s11095-011-0524-4.
7. AMERI, M., et al. Parathyroid Hormone PTH(1-34) Formulation That Enables Uniform Coating on a Novel Transdermal Microprojection Delivery System. *Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2009, vol. 27, no. 2, 303–313 [žiūrėta 2020-10-12]. doi:10.1007/s11095-009-0019-8.
8. TORRISI, B., et al. Pocketed Microneedles for Rapid Delivery of a Liquid-State Botulinum Toxin A Formulation into Human Skin. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2013, vol. 165, no. 2, 146–152 [žiūrėta 2021-03-02]. doi:10.1016/j.jconrel.2012.11.010.
9. EDENS, C., et al. Measles Vaccination Using a Microneedle Patch. *Journal Vaccine* [interaktyvus]. 2013, vol. 31, no. 34, 3403–3409 [žiūrėta 2020-09-13]. doi:10.1016/j.vaccine.2012.09.062.
10. XIE, S., et al. Microneedles for Transdermal Delivery of Insulin. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [interaktyvus]. 2015, vol. 28, 11–17 [žiūrėta 2020-12-08]. doi:10.1016/j.jddst.2015.04.008.
11. WANG, B., et al. Microneedle Delivery of an M2e-TLR5 Ligand Fusion Protein to Skin Confers Broadly Cross-Protective Influenza Immunity. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2014, vol. 178, 1–7 [žiūrėta 2020-12-12]. doi:10.1016/j.jconrel.2014.01.002.
12. AMERI, M., et al. Human Growth Hormone Delivery with a Microneedle Transdermal System: Preclinical Formulation, Stability, Delivery and PK of Therapeutically Relevant Doses. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2014, vol. 6, no. 2, 220–234 [žiūrėta 2021-03-02]. doi:10.3390/pharmaceutics6020220.
13. HARVINDER, S., et al. Coating Formulations for Microneedles. *Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2007, vol. 24, no. 7, 1369–1380 [žiūrėta 2021-04-02]. doi:10.1007/s11095-007-9286-4.

14. SO, J.W., et al. Effect of Microneedle on the Pharmacokinetics of Ketoprofen from Its Transdermal Formulations. *Drug Delivery* [interaktyvus]. 2009, vol. 16, no. 1, 52–56 [žiūrėta 2020-11-12]. doi:10.1080/10717540802518082.
15. FAHIM, M. A., et al. Liquid–Liquid Equilibria of the Ternary System Water Acetic Acid 2-Methyl-2-Butanol. *Journal of Chemical & Engineering Data* [interaktyvus]. 1996, vol. 41, no. 6, 1311–1314 [žiūrėta 2020-12-09]. doi:10.1021/je960145e.
16. RÖMGENS, A.M., et al. Monitoring the Penetration Process of Single Microneedles with Varying Tip Diameters. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* [interaktyvus]. 2014, vol. 40, 397–405 [žiūrėta 2021-05-02]. doi:10.1016/j.jmbbm.2014.09.015.
17. ZHAO, X., et al. Microneedle Delivery of Autoantigen for Immunotherapy in Type 1 Diabetes. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2016, vol. 223, 178–187 [žiūrėta 2020-11-14]. doi:10.1016/j.jconrel.2015.12.040.
18. PEAKMAN, M., et al. Antigen-Specific Immunotherapy for Type 1 Diabetes: Maximizing the Potential. *Diabetes* [interaktyvus]. 2010, vol. 59, no. 9, 2087–2093 [žiūrėta 2021-02-02]. doi:10.2337/db10-0630.
19. DONNELLY, R. F., et al. Hydrogel-Forming Microneedle Arrays for Enhanced Transdermal Drug Delivery. *Advanced Functional Materials* [interaktyvus]. 2012, vol. 22, no. 23, 4879–4890 [žiūrėta 2020-12-09]. doi:10.1002/adfm.201200864.
20. DONNELLY, R. F. Microneedle-Mediated Transdermal and Intradermal Drug Delivery. *Wiley-Blackwell* [interaktyvus]. 2012, vol. 5, 113-120 [žiūrėta 2020-12-09]. ISBN: 978-0-470-65489-7. Prieiga per: WILEY.
21. TUAN M., et al. Microneedles for Intradermal and Transdermal Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2013, vol. 50, no. 5, 623–637 [žiūrėta 2021-02-15]. doi:10.1016/j.ejps.2013.05.005.
22. LARRAÑETA, E., et al. Microneedle Arrays as Transdermal and Intradermal Drug Delivery Systems: Materials Science, Manufacture and Commercial Development. *Materials Science and Engineering: R: Reports* [interaktyvus]. 2016, vol. 104, 1–32 [žiūrėta 2020-12-09]. doi:10.1016/j.mser.2016.03.001.
23. MADOU, M. J., et al. Fundamentals of Microfabrication and Nanotechnology. *CRC Press* [interaktyvus]. 2012, vol. 2, 120-127 [žiūrėta 2020-11-09]. ISBN 9780849331800. Prieiga per: Researchgate.
24. YEU-CHUN, K. et al. Microneedles for Drug and Vaccine Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* [interaktyvus]. 2012, vol. 64, no. 14, 1547–1568 [žiūrėta 2020-12-09]. doi:10.1016/j.addr.2012.04.005.
25. DONNELLY, R. F., et al. Design, Optimization and Characterisation of Polymeric Microneedle Arrays Prepared by a Novel Laser-Based Micromoulding Technique. *Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2010, vol. 28, no. 1, 41–57 [žiūrėta 2021-11-22]. doi:10.1007/s11095-010-0169-8.
26. JUNG-HWAN, P., et al. Biodegradable Polymer Microneedles: Fabrication, Mechanics and Transdermal Drug Delivery. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2005, vol. 104, no. 1, 51–66 [žiūrėta 2020-12-09]. doi:10.1016/j.jconrel.2005.02.002.
27. SHITAL, H., et al. Microneedles: an Emerging Transdermal Drug Delivery System. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [interaktyvus]. 2011, vol. 64, no. 1, 11–29 [žiūrėta 2020-12-11]. doi:10.1111/j.2042-7158.2011.01369.x.

28. WILLIAMS, A. Transdermal and Topical Drug Delivery: from Theory to Clinical Practice. *Pharmaceutical Press* [interaktyvus]. 2003, vol. 4 (1), 49-50 [žiūrėta 2020-11-09]. ISBN: 0 85369 489 3. Prieiga per: Pharmacyeducation.
29. MCALLISTER, D. V., et al. Microfabricated Needles for Transdermal Delivery of Macromolecules and Nanoparticles: Fabrication Methods and Transport Studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [interaktyvus]. 2003, vol. 100, no. 24, 13755–13760 [žiūrėta 2020-11-19]. doi:10.1073/pnas.2331316100.
30. HOJATOLLAH REZAEI, N., et al. Low-Cost and Cleanroom-Free Fabrication of Microneedles. *Microsystems & Nanoengineering* [interaktyvus]. 2018, vol. 4, no. 1, [žiūrėta 2020-10-11]. doi:10.1038/micronano.2017.73.
31. YANG, J., et al. Recent Advances of Microneedles for Biomedical Applications: Drug Delivery and Beyond. *Acta Pharmaceutica Sinica B* [interaktyvus]. 2019, vol. 9, no. 3, 469–483 [žiūrėta 2021-01-10]. doi:10.1016/j.apsb.2019.03.007.
32. DROBNY, J. G. Introduction. Applications of Fluoropolymer Films, [interaktyvus]. 2020, 3-38 [žiūrėta 2021-03-02]. doi:10.1016/b978-0-12-816128-9.00001-5
33. KARKI, S., et al. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2016, 11(5), 559-574 [žiūrėta 2021-01-22]. doi:10.1016/j.ajps.2016.05.004.
34. PANDA, B., et al. Effect of plasticizer on drug crystallinity of hydroxypropyl methylcellulose matrix film. *International Journal of Biological Macromolecules* [interaktyvus]. 2014, vol. 67, 295-302 [žiūrėta 2020-12-22]. doi:10.1016/j.ijbiomac.2014.03.033.
35. PATIL, P. B., et al. Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system. *International Journal of Science and Research* [interaktyvus]. 2012; 2088-2093 [žiūrėta 2020-12-22]. ISSN: 2319-7064. Prieiga per: https://www.ijsr.net/search_index_results_paperid.php?id=8071403.
36. VISSER, J. C., et al. Orodispersible films in individualized Pharmacotherapy: The development of a formulation for pharmacy preparations. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2015, vol. 478 (1), 155-163 [žiūrėta 2021-02-11]. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.11.013.
37. FREDERIKSEN, K., et al. Formulation considerations in the design of topical, polymeric film-forming systems for sustained drug delivery to the skin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [interaktyvus]. 2015, vol. 91, 9-15 [žiūrėta 2021-02-11]. doi:10.1016/j.ejpb.2015.01.002.
38. MEHER, J. G., et al. Development and characterization of cellulose–polymethacrylate mucoadhesive film for buccal delivery of carvedilol. *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. 2013, vol. 96 (1), 172-180 [žiūrėta 2021-02-13]. doi:10.1016/j.carbpol.2013.03.076.
39. BHATTARAI, M., et al. Fast dissolving oral films: A novel trend to oral drug delivery system. *Sunsari Technical College Journal* [interaktyvus]. 2016, vol. 2 (1), 58-68 [žiūrėta 2021-02-18]. doi:10.3126/stcj.v2i1.14802.
40. JOSHUA, J.M., et al. Fast dissolving oral thin films: An effective dosage form for quick releases. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* [interaktyvus]. 2016, 11: 12, 282-289 [žiūrėta 2021-02-21]. ISSN 0976 – 044X. Prieiga per: Researchgate.
41. Polivinilo alkoholis. [žiūrėta 2021-03-03]: Prieiga per internetą <https://www.vle.lt/straipsnis/polivinilo-alkoholis/>.

42. DEACON, B., ABRAMOWITZ, J. Fear of needles and vasovagal reactions among phlebotomy patients. *Journal of Anxiety Disorders* [interaktyvus]. 2006, vol.20 (7), 946-960 [žiūrėta 2021-01-21]. doi:10.1016/j.janxdis.2006.01.004
43. SWARBRICK, J., BOYLAN J.C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. *New York, Marcel Dekker*, 2002. [žiūrėta 2021-05-03]. Prieiga per internetą: <https://gmpua.com/Process/EncyclopediaPT.pdf>.
44. Natrio karboksimetilceliuliozė. (2019) [žiūrėta 2021-03-03]. Prieiga per internetą: <http://www.fao.org/gsfonline/additives/details.html?id=51>.
45. Natrio karboksimetilceliuliozė. (2015) [žiūrėta 2021-03-03]. Prieiga per internetą: https://web.archive.org/web/20150626142113/http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_0163/0901b803801632c7.pdf?filepath=%2F194-01430.pdf&fromPage=GetDoc.
46. Maisto perdirbimo technologijos riebalų mažinimui produktuose. (2012) [žiūrėta 2021-03-03]. Prieiga per internetą: https://web.archive.org/web/20141023145749/http://www.foodhealthinnovation.com/media/4041/food_processing_technologies_for_reduction_of_fat_in_products_final.pdf.
47. GRUMEZESCU, A. M., HOLBAN, A. M. Biopolymers for food design [interaktyvus]. London: Elsevier/Academic Press, 2018, 1st ed., 231 [žiūrėta 2021-01-03]. ISBN: 9780128115015. Prieiga per: Elsevier.
48. SHIT, S. C., SHAH, P. M. Edible polymers: Challenges and opportunities. *Journal of Polymers* [interaktyvus]. 2014, 1-13 [žiūrėta 2021-03-12]. doi:10.1155/2014/427259.
49. PSO pagrindinių vaistų sąrašas (2013). [žiūrėta 2021-03-02]. Prieiga per internetą: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML.pdf.
50. DE MOURA, M. R., et al. Improved barrier and mechanical properties of novel hydroxypropyl methylcellulose edible films with chitosan/tripolyphosphate nanoparticles. *Journal of Food Engineering* [interaktyvus]. 2009, vol. 92 (4), 448-453 [žiūrėta 2020-02-12]. doi:10.1016/j.jfoodeng.2008.12.015.
51. VIEIRA, M. G., et al. Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review. *European Polymer Journal* [interaktyvus]. 2011, vol. 47 (3), 254-263 [žiūrėta 2021-01-21]. doi:10.1016/j.eurpolymj.2010.12.011.
52. PASTOR, C., et al. Physical and antioxidant properties of chitosan and methylcellulose based films containing resveratrol. *Food Hydrocolloids* [interaktyvus]. 2013, vol. 30 (1), 272-280 [žiūrėta 2021-01-11]. doi:10.1016/j.foodhyd.2012.05.026.
53. REPKA, M. A., MCGINITY, J. W. Physical–mechanical, moisture absorption and bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose hot-melt extruded films. *Biomaterials* [interaktyvus]. 2000, 21(14), 1509-1517 [žiūrėta 2021-01-22]. doi:10.1016/s0142-9612(00)00046-6.
54. BAILEY, F. E., KOLESKE, J. V. Polyoxyalkylenes. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* [interaktyvus]. 2000, [žiūrėta 2021-01-22]. doi:10.1002/14356007.a21_579.
55. Šunų tyrimas suteikia vilties gydant žmogaus paralyžius (2004). [žiūrėta 2021-03-18]. Prieiga per internetą: <https://spinalcordinjuryzone.com/news/3158/study-on-dogs-yields-hope-in-human-paralysis-treatment>.
56. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology, 7e, 2019, 161-179.
57. FREDERIKSEN, K., GUY, R. H., PETERSSON, K. Formulation considerations in the design of topical, polymeric film-forming systems for sustained drug delivery to the skin. *European Journal*

- of *Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [interaktyvus]. 2015, 91, 9-15 [žiūrėta 2021-01-29]. doi:10.1016/j.ejpb.2015.01.002.
58. SAOJI, S. D., et al. Influence of the component excipients on the quality and functionality of a transdermal film formulation. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2015, vol. 16 (6), 1344-1356 [žiūrėta 2021-03-04]. doi:10.1208/s12249-015-0322-0.
 59. SANTOS, L. F., et al. Biomaterials for drug delivery patches. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2018, 118, 49-66 [žiūrėta 2021-02-11]. doi:10.1016/j.ejps.2018.03.020.
 60. NICHOLS, J. A., KATIYAR, S. K. Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Archives of Dermatological Research* [interaktyvus]. 2009, 302(2), 71-83 [žiūrėta 2021-02-14]. doi:10.1007/s00403-009-1001-3.
 61. ICHIHASHI, M., et al. UV-induced skin damage. *Toxicology* [interaktyvus]. 2003, 189(1-2), 21-39 [žiūrėta 2021-02-01]. doi:10.1016/s0300-483x(03)00150-1.
 62. BATTIE, C., et al. New insights In photoaging, UVA induced damage and skin types. *Experimental Dermatology* [interaktyvus]. 2014, 23, 7-12 [žiūrėta 2021-01-11]. doi:10.1111/exd.12388.
 63. BENSON, A. E., WATKINSON, A. C. Transdermal and topical drug delivery principles and practice. *A John Wiley & Sons, Inc., Publication* [interaktyvus]. 2012 [žiūrėta 2020-11-05]. ISBN: 978-0-470-45029-1. Prieiga per: Wiley.
 64. KOLARSICK, P. A. J. Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association* [interaktyvus]. 2011, 3(4), 1-11 [žiūrėta 2020-10-15]. doi:10.1097/jdn.0b013e31823cccbe.
 65. MACHADO A. C., LOPES, P.S., RAFFIER, C.P., et al. Skin penetration. *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications* [interaktyvus] 2018 [žiūrėta 2020-11-05]. doi:10.1016/B978-0-12-802005-0.00046-X.
 66. Odos struktūra (2015) [žiūrėta 2021-03-01]. Prieiga per internetą: <https://learnfatafat.com/structure-of-skin/>
 67. HONARI, G., MAIBACH, H. Skin structure and function. *Applied Dermatotoxicology* [interaktyvus]. 2014, 1-10 [žiūrėta 2021-01-13]. doi:10.1016/b978-0-12-420130-9.00001-3
 68. PAULMANN, M., MOCKENHAUPT, M. Severe drug-induced skin reactions: Clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* [interaktyvus]. 2015, 13(7), 625-643 [žiūrėta 2021-03-01]. doi:10.1111/ddg.12747
 69. McGRATH, J., UITTO, J. Structure and function of the skin. [interaktyvus]. 2016. [žiūrėta 2021-03-18]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9781118441213.rtd0002>
 70. Vasiliauskiė S. Kosmetologijos užrašai. Klaipėda, 2004, 1-13.
 71. WEN, H., JUNG, H., LI, X. Drug delivery approaches in addressing clinical pharmacology-related issues: Opportunities and challenges. *The AAPS Journal* [interaktyvus]. 2015, 17(6), 1327-1340 [žiūrėta 2021-03-02]. doi:10.1208/s12248-015-9814-9.
 72. DAVIES, L. B., et al. Accelerating topical anaesthesia Using Microneedles. *Skin Pharmacology and Physiology* [interaktyvus]. 2017, 30(6), 277-283 [žiūrėta 2021-04-01]. doi:10.1159/000479530
 73. LEE, J. W., HAN, M., PARK, J. Polymer microneedles for transdermal drug delivery. *Journal of Drug Targeting* [interaktyvus]. 2012, 21(3), 211-223 [žiūrėta 2021-05-11]. doi:10.3109/1061186x.2012.741136.

74. QASSEM, M., KYRIACOU, P. Review of modern techniques for the assessment of skin hydration. *Cosmetics* [interaktyvus]. 2019, 6(1), 19 [žiūrėta 2021-03-13]. doi:10.3390/cosmetics6010019.
75. KATHE, K. KATHPALIA, H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. In *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2017. Vol. 12, no. 6, p. 487–497 [žiūrėta 2021-03-04]. doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.004.
76. MA, G., WU, C. Microneedle, bio-microneedle and bio-inspired microneedle: A review. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2017. Vol. 251, 11–23 [žiūrėta 2021-03-06]. doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.011.
77. WAGHULE, T., et al. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. In *Biomedicine & Pharmacotherapy* [interaktyvus]. 2019. Vol. 109, 1249–1258 [žiūrėta 2021-03-09]. doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.078.
78. GUPTA J. Microneedles for transdermal drug delivery in human subjects. *The Dissertation* [interaktyvus] 2009. [žiūrėta 2021-03-09]. Prieiga per: http://drugdelivery.chbe.gatech.edu/Papers/Thesis/Gupta_Jyoti_thesis.pdf.
79. YEU-CHUN, K., JUNG-HWAN, P. Microneedles for drug and vaccine delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* [interaktyvus]. 2012, 64, 1547-1568 [žiūrėta 2021-02-02]. doi: 10.1016/j.addr.2012.04.005.
80. NOH Y.N., et al. *In vitro* characterization of the invasiveness of polymer microneedle against skin. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2010. Vol. 397, no. 1-2, 201–205 [žiūrėta 2021-01-15]. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.06.050.
81. FOZZARD, H. A., et al. The Sodium Channel as a Target for Local Anesthetic Drugs. *Frontiers in Pharmacology Journal* [interaktyvus]. 2011, Vol. 2, 68 [žiūrėta 2021-04-05]. doi.org/10.3389/fphar.2011.00068
82. BAEK, S., SHIN J. Drug-coated microneedles for rapid and painless local anesthesia. *Biomed. Microdevices* [interaktyvus]. 2017, 19(2), 1-11 [žiūrėta 2021-03-11]. doi.org/ 10.1007/s10544-016-0144-1
83. MA, M., WU, C. Microneedle, bio-microneedle and bio-inspired microneedle: A review. *Journal of Controlled Release* [interaktyvus]. 2017, 251, 11-23 [žiūrėta 2021-01-11]. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.02.011

Priedai



KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

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

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

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

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

Išvada:

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

Kauno RBTEK pirmininką pavaduojantis ekspertas

Prof. Edgaras Stankevičius



1 priedas. Kauno regioninio biomedicininis tyrimų etikos komiteto leidimas