

Zastosowanie pomiarów konduktometrycznych w ocenie potencjalnego pulsacyjnego uwalniania chlorowodorku lidokainy z termowrażliwych mikrożeli na bazie N-izopropylakryloamidu

Witold Musiał^{1,2)}, Vanja Kokol¹⁾, Bojana Voncina¹⁾

¹⁾Uniwersytet w Mariborze, Zakład Materiałów Włókienniczych,
Laboratorium Chemii Barwników i Polimerów, Slovenia

²⁾Akademia Medyczna we Wrocławiu, Katedra i Zakład
Technologii Postaci Leku, Polska

Streszczenie

Celem pracy była wstępna ocena zmian przewodnictwa w kompartmentcie wodnym, zawierającym chlorowodorek lidokainy i mikrożel - pochodną N-izopropylakryloamidu, w trakcie zmian temperatury w przedziale pomiędzy 25°C i 42°C, jako wskazówki do wykazania możliwości zastosowania tych mikrożeli w pulsacyjnym uwalnianiu substancji leczniczej wraz ze zmianami temperatury. Przewodnictwo systemów składających się odpowiednio z polimeru i chlorowodorku lidokainy w systemach oznaczonych jako PNM I - LD, PNM II - LD i PNM III - LD wynosiło 39,91 $\mu\text{S/cm}$ - 53,30 $\mu\text{S/cm}$ w temperaturze 25°C, 46,14 $\mu\text{S/cm}$ - 56,16 $\mu\text{S/cm}$ w temperaturze 32°C oraz 53,30 $\mu\text{S/cm}$ i 118,42 $\mu\text{S/cm}$ w temperaturze 42°C.

Podczas ogrzewania lub chłodzenia mikrożeli, pochodnych N-izopropylakrylamidu, istnieje możliwość uzyskania pulsacyjnego uwalniania chlorowodorku lidokainy z podłoża polimerowego, w zakresie temperatur pomiędzy 25°C i 42°C, jak na to wskazują pomiary przewodnictwa.

Słowa kluczowe: chlorowodorek lidokainy, mikrożel, N-izopropylakryloamid, uwalnianie pulsacyjne, termowrażliwość, przewodnictwo

WPROWADZENIE

Lidokaina jako chlorowodorek znajduje zastosowanie w znieczuleniu miejscowym, często jako anestetyk w jamie ustnej [1]. Naskórne podawanie lidokainy jest zalecane w ranach pooparzeniowych, a w badaniach mieszaniny epinefryny i lidokainy w postaci podania podskórnego, u pacjentów operowanych z powodu ran oparzeniowych, wykazano przedłużone działanie przeciwbólowe takiej mieszaniny oraz jej działanie hemostatyczne [2]. Preparaty lidokainy wykorzystywane są także do zwalczania bólu wywołanego wirusem półpaśca, oraz w neuralgii po zakażeniu półpaścem [3]. Lidokainę stosuje się w postaci mieszanin z innymi miejscowymi analgetykami, takimi jak prilokaina, w celu uśmierzania bólu wywołanego biopsją przezodbytniczą prowadzoną za pomocą ultrasonografii na gruczole krokowym [4]. Lidokaina znajduje także miejscowe zastosowanie przeciwbólowe w formie mieszaniny eutektycznej podawanej na dziąsła [5].

Mieszaninę lidokainy i epinefryny badano pod kątem jej przydatności w zwalczaniu bólu w obrębie miazgi zębowej [6]. Ostatnio scharakteryzowano interesujące przeciwzapalne działanie lidokainy, które może być wykorzystane w zwalczaniu bólów związanych z wyraźną komponentą zapalną [7]. Opracowanie odpowiednich systemów kontrolowanego i celowanego podawania lidokainy ma istotne znaczenie ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich intoksykacji wywołanych naskórnym podaniem tego leku [8]. W celu opracowania odpowiedniej postaci leku do podania na śluzówkę jamy ustnej wykorzystywano polimery mukoadhezyjne - hydroksypropylocelulozę, glikol polioksyteylenowy i poliwinylpirolidon [9].

Do podania naskórnego zaproponowano dwufazowe stopy, zawierające lidokainę i tymol. Badania dowiodły skuteczności przeciwbólowej takiego systemu w uzyskaniu znieczulenia skóry, przy 5% stężeniu lidokainy [10]. Obecnie proponowane są mikrosfery alginianowe, jako nośniki chlorowodoru lidokainy [11]. Gorner zaproponował biodegradowalne nanosfery, zawierające lidokainę, do celowanego podawania substancji znieczulających [12]. W najnowszych badaniach Liu opracował lokalne wszczepy z lidokainą [13]. Implanty te składały się z polianionowego, tj. carbopolowego lub polikationowego, tj. chitozanowego systemu, który pozwalał na kontrolowane uwalnianie lidokainy zgodnie z modelem Higuchiego

Hydrożele charakteryzujące się odwracalną przemianą zolu w żel, wciąż pozostają interesującą grupą polimerów dla badaczy, zajmujących się opracowywaniem nowych produktów leczniczych o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej. Tak zwany parametr LCST, w którym zachodzi przemiana fazowa pod wpływem zmiany temperatury, występuje w temperaturach pomiędzy 30°C a 160°C, a na przeciwległych końcach tego zakresu można wymienić takie polimery jak poli(N-winylokaprolaktam) i poliwinylpirolidon [14]. W przypadku poli(N-izopropylakryloamidu) precypitacja polimeru może być obserwowana w środowisku wodnym jako opalescencja w temperaturze powyżej 32°C, co następuje wraz z dehydratacją hydrofobowych grup izopropylowych, w trakcie zapadania się cząsteczki polimeru, zwanego mikrożelem.

Fundueanu i wsp. opracowali dla lidokainy, chlorowodoru lidokainy, propranololu i chlorowodoru propranololu oraz dla cyjanokobalaminy stabilną postać mikrożelu [15]. Tasdelen opracował kopolimer N-izopropylakryloamidu i kwasu itakonowego, w celu kontrolowanego uwalniania lidokainy - w tym przypadku zarówno temperatura, jak i odczyn wpływały na kinetykę uwalniania [16].

Analiza konduktometryczna jest stosowana od wielu lat w celu oznaczania jakościowego i ilościowego różnych substancji w układach wodnych. Wykorzystanie elektroanalizy w naukach biomedycznych rozwijano w licznych zastosowaniach praktycznych. Nowe techniki uwzględniają m. in. zminiaturyzowane czujniki konduktometryczne, o szerokim zakresie pomiarowym [17]. Badania elektrochemiczne znajdują zastosowanie często w ocenie struktur micelarnych - Lorente i wsp. stosowali konduktometrię do oceny miceli zawierających chlorowodorek lidokainy [18].

Ocena mikroemulsji z diklofenakiem sodowym była prowadzona za pomocą pomiarów konduktometrycznych, w celu wykazania wpływu ilości wody na właściwości formulacji [19]. W ostatniej dekadzie Merclin i Beronius zaproponowali urządzenie do testowania właściwości i zjawisk transportu w elektrolitach w płynnych roztworach i zastosowali chlorowodorek lidokainy jako substancję modelową [20]. Koncepcja urządzenia opiera się na pomiarach konduktometrycznych.

Celem pracy była wstępna ocena zmian przewodnictwa w kompartmencie wodnym, zawierającym chlorowodorek lidokainy i mikrożel - pochodną N-izopropylakryloamidu, w trakcie zmian temperatury w przedziale pomiędzy 25°C i 42°C, jako wskazówki do wykazania możliwości zastosowania tych mikrożeli w pulsacyjnym uwalnianiu substancji leczniczej wraz ze zmianami temperatury.

MATERIAŁ I METODY

Materiał

Polimery zastosowane w badaniach pochodziły z poprzednio wykonanych prac w zakresie chemii polimerów. Polimery zsyntetyzowano metodą SFEP (surfactant free emulsion polymerization), w dejonizowanej wodzie, w temp. 343 K, w atmosferze obojętnego azotu. Charakterystykę polimerów zaprezentowano w tabeli 1. Chlorowodorek lidokainy zakupiono w firmie Sigma Aldrich. Wodę oczyszczoną otrzymywano z systemu TKA DI 6000 (Niemcy) i stosowano we wszystkich eksperymentach. N-izopropylakryloamid >99%. Inicjatory i komonomery uzyskano od komercyjnych dostawców.

Skład ocenianych systemów

Skład badanych systemów przedstawiono w tabeli 2. Odpowiednie ilości wagowe chlorowodoru lidokainy mieszano z rozproszeniem zsyntetyzowanego polimeru. Mieszanie prowadzono przez okres 24 godzin, w temperaturze pokojowej.

Badania konduktometryczne

Przewodnictwo oznaczano w badanych systemach w określonych temperaturach, tj. 25°C, 32°C i 42°C. Również przewodnictwo roztworu lidokainy oceniano w stężeniu stosowanym w badanych układach. Zastosowano do pomiarów urządzenie SevenMulti Metler Toledo, TDS/SAL/resistivity z czujnikiem InLab 730, NTC, 0,001-1000 mS/cm, zakres -5 °C – 100 °C.

WYNIKI

Przewodnictwo badanych systemów pozostawało w zakresie pomiędzy 8,73 $\mu\text{S/cm}$ i 44,63 $\mu\text{S/cm}$ w przypadku zsyntetyzowanych mikrożeli PNM I, PNM II i PNM III. Dla 25°C przewodnictwo wynosiło 8,73 $\mu\text{S/cm}$ - 11,79 $\mu\text{S/cm}$, natomiast gdy temperatura wzrastała, również przewodnictwo przybierało wyższe wartości - do

zakresu 10,25 $\mu\text{S/cm}$ - 13,31 $\mu\text{S/cm}$ przy 32°C, oraz do zakresu 22,08 $\mu\text{S/cm}$ - 44,63 $\mu\text{S/cm}$ przy najwyższej zastosowanej temperaturze - kolumna 1 w tabeli 3. Odpowiednie przewodnictwa dla roztworu chlorowodoru lidokainy, zebrane w kolumnie 2 w tabeli 3 wynosiły: 41,46 $\mu\text{S/cm}$ dla 25°C, 41,62 $\mu\text{S/cm}$ dla 32°C i 55,66 $\mu\text{S/cm}$ dla 42°C.

Również przewodnictwo systemów składających się odpowiednio z polimeru i chlorowodoru lidokainy zmierzono i zaprezentowano w tabeli 3, kolumna 3. W tych systemach oznaczonych jako PNM I - LD, PNM II - LD i PNM III - LD, otrzymane wartości pomiarowe były w następujących zakresach: 39,91 $\mu\text{S/cm}$ - 53,30 $\mu\text{S/cm}$ w temperaturze 25°C oraz 46,14 $\mu\text{S/cm}$ - 56,16 $\mu\text{S/cm}$ w temperaturze 32°C. Kiedy temperatura wzrastała do 42°C, przewodnictwo systemów pozostawało w zakresie 53,30 $\mu\text{S/cm}$ i 118,42 $\mu\text{S/cm}$.

Teoretycznie wyznaczone, obliczone wartości przewodnictwa podano w kolumnie 4 w tabeli 3, przyjmując addytywność przewodnictwa w badanych systemach. Obliczone wartości dla układów PNM I - LD, PNM II - LD, and PNM III - LD były w zakresie 50,19 $\mu\text{S/cm}$ - 53,25 $\mu\text{S/cm}$ w 25°C, 51,87 $\mu\text{S/cm}$ - 66,28 $\mu\text{S/cm}$ w 32°C i 77,74 $\mu\text{S/cm}$ - 100,29 $\mu\text{S/cm}$ w 42°C. W dwóch ostatnich kolumnach 5 i 6 w tabeli 3 przedstawiono różnicę pomiędzy wartościami zmierzonymi i obliczonymi, zarówno w postaci liczb bezwzględnych, jak i w postaci procentowej.

DYSKUSJA

Cząsteczki mikrożeli charakteryzują się interesującą właściwością zapadania się i rozwijania swojej usieciowanej struktury, zazwyczaj w środowisku wodnym, wraz ze spadkiem lub wzrostem temperatury. Zgodnie z tym faktem, dostępność grup funkcyjnych w obrębie sieci polimerowej może zwiększać się lub zmniejszać, zależnie od stopnia rozwinięcia sieci polimerowej w określonych warunkach termicznych. To zjawisko ma konsekwencje w zagadnieniu wiązania innych substancji przez mikrożel, np. substancji biologicznie czynnych, polimerów, itd. W niniejszych badaniach wpływ temperatury na przewodnictwo układów polimer-lek rozpuszczalny w wodzie, badano w celu dyskusji i oceny możliwości pulsacyjnego uwalniania leku z zaproponowanych formułacji.

Zgodnie z ryciną 1 przewodnictwo polimeru PNM I i PNM III wzrasta powoli wraz ze wzrostem temperatury. Ponadto wzrost przewodnictwa ma przebieg zbliżony

do przebiegu zmian przewodnictwa roztworu chlorowodoru lidokainy. Jednakże w przypadku PNM II wzrost ten jest znacznie mocniej zaznaczony. Może to prowadzić do wniosku, że wzrost temperatury wiąże się ze zwiększoną aktywnością grup jonowych polimeru PNM II i ta informacja może znaleźć zastosowanie w opracowywaniu postaci leku o pulsacyjnym uwalnianiu.

Porównanie zmian przewodnictwa składników badanych systemów w wodzie, ze zmianami przewodnictwa gotowych systemów polimer-lek, wraz ze wzrostem temperatury, pozwala na uzyskanie ważnych informacji. Zgodnie z danymi przedstawionymi na wykresie na rycinie 2, systemy z lidokainą zawierające polimer PNM II i PNM III charakteryzują się umiarkowanym zróżnicowaniem przewodnictwa, gdy następuje wzrost temperatury. Jednak w przypadku układu PNM I - LD zaobserwowano charakterystyczny wzrost przewodnictwa, który odzwierciedla zmiany w przewodnictwie roztworu chlorowodoru lidokainy.

W przypadku PNM II - LD także obserwowano konsekwentny wzrost przewodnictwa, jednak nie tak znaczący jak dla PNM I - LD. Nieco odmiennie prezentuje się zmiana przewodnictwa w przypadku PNM III - LD. Gdy temperatura wzrastała obserwowano początkowo spadek przewodnictwa z 52,29 $\mu\text{S}/\text{cm}$ do 49,24 $\mu\text{S}/\text{cm}$, a następnie wzrost do 60,08 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

Kiedy porównuje się dane w tabeli 3, kolumna 6, można zaobserwować pewne nieregularności, a wartości oznaczone eksperymentalnie odbiegają od tych obliczonych. Dla mieszanin PNM I - LD, zmierzonych w 25°C, przewodnictwo wynosiło prawie 26% mniej w porównaniu z wyliczonym. W tych warunkach można wnioskować, że część chlorowodoru lidokainy jest związana z polimerem lub przynajmniej jego jonizacja zmalała. Jednak w wyższych temperaturach zmierzone wartości były prawie 8% i 33% wyższe, porównując do teoretycznie wyznaczonych, tak więc obserwuje się wzrost ilości zjonizowanych cząsteczek w badanym układzie. Należy zauważyć, że badana interakcja była obserwowana w przypadku polimeru zsyntetyzowanego z zastosowaniem kwasowego inicjatora - w tym przypadku można przyjmować wystąpienie interakcji jonowej.

Przeciwną charakterystykę ma układ PNM II – LD. W tym przypadku przewodnictwo konsekwentnie spada, wraz ze wzrostem temperatury. Porównując wartości estymowane i zmierzone, zmienia się ono z ok. 26%, poprzez 44%, do 88%. Biorąc pod uwagę alkaliczny charakter zastosowanego inicjatora można stwierdzić, że otrzymany wynik jest wynikiem interakcji pomiędzy polimerem i lekiem.

Dane z obecnie prowadzonych eksperymentów powinny być dalej poszerzane, szczególnie w zakresie wpływu zwiększonej lipofilowości polimeru PNM III na przewodnictwo odpowiednich systemów z lidokainą. Zgodnie z otrzymanymi wynikami, wraz ze wzrostem temperatury przewodnictwo w ocenianym systemie spada, porównując wartości przewidywane. Być może otwarcie sieci polimerowej makrocząsteczki zawierającej lipofilowe grupy funkcyjne zmniejsza ruchliwość niektórych jonów w matrycy polimerowej, poprzez ich wiązanie lub zmniejszenie ich zdolności ruchu.

Proponowane zależności w obrębie cząsteczek mikrożeli, gdy temperatura wzrasta, zaprezentowano na rycinie 3. Stałe $K_{(25)}$, $K_{(32)}$, i $K_{(42)}$ reprezentują w naszym badaniu powinowactwo leku do mikrożelu we wzrastającej temperaturze. Wartości K różnią się w badanych systemach i zależą zarówno od rodzaju badanego systemu, jak i od temperatury. Dla systemu PNM I - LD wartości te układają się w następujący sposób: $K_{(25)} < K_{(32)} < K_{(42)}$. W przypadku PNM II i PNM III wzajemne zależności można zaprezentować w następującej kolejności: $K_{(25)} > K_{(32)} > K_{(42)}$.

WNIOSKI

1. Podczas ogrzewania lub chłodzenia mikrożeli, pochodnych N-izopropyluakryloamidu, istnieje możliwość uzyskania pulsacyjnego uwalniania chlorowodoru lidokainy z podłoża polimerowego, w zakresie temperatur pomiędzy 25°C i 42°C, jak na to wskazują pomiary przewodnictwa.

2. Zastosowanie anionowego inicjatora wpływa korzystnie, zgodnie z wynikami badań konduktometrycznych, na możliwość zastosowania mikrożelu N-izopropyluakryloamidu, jako systemu uwalniającego lidokainę wraz ze wzrostem temperatury.

3. Mikrożele zsyntetyzowane z użyciem inicjatora alkalicznego lub z dodatkiem lipofilowego ugrupowania, mogą charakteryzować się pulsacyjnym uwalnianiem chlorowodoru lidokainy w trakcie obniżania temperatury łożyska polimerowego.

LITERATURA

- [1] Meechan J. G.: Intra-oral topical anaesthetics: a review. *J. Dent.* (2000), 28, 3-14.
- [2] Gacto P., Miralles F., Pereyra J. J., Perez A., Martinez E.: Haemostatic effects of adrenaline-lidocaine subcutaneous infiltration at donor sites. *Burns.* (2009), 35, 343-347.
- [3] Wallace M. S., Oxman M. N.: Acute Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Anesthes. Clin. North Am.* (1997) 15 371-405.
- [4] Giannarini G., Autorino R., Valent F., Mogorovich A., Manassero F., De Maria M., Morelli G., Barbone F., Di Lorenzo G., Selli C.: Combination of Perianal-Intrarectal Lidocaine-Prilocaine Cream and Periprostatic Nerve Block for Pain Control During Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy: A Randomized, Controlled Trial. *J. Urol.* (2009), 181, 585-593.
- [5] Haasio J., Numminen M., Rosenberg P. H., Jokinen T.: Topical anaesthesia of gingival mucosa by 5% eutectic mixture of lignocaine and prilocaine or by 10% lignocaine spray., *Brit. J. Oral Maxillofac. Surg.* (1990), 28, 99-101.
- [6] Mason R., Drum M., Reader A., Nusstein J., Beck M.: A Prospective, Randomized, Double-blind Comparison of 2% Lidocaine With 1:100,000 and 1:50,000 Epinephrine and 3% Mepivacaine for Maxillary Infiltrations. *J. Endodont.* (2009), 35, 1173-1177.
- [7] Caracas H. C. P. M., Maciel J. V. B., Martins P. M. R. S., de Souza M. M. G., Maia L. C.: The use of lidocaine as an anti-inflammatory substance: A systematic review. *J. Dent.* (2009), 37, 93-97.
- [8] Lie R. L., Vermeer B. J., Edelbroek P. M.: Severe lidocaine intoxication by cutaneous absorption. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1990), 23, 1026-1028.
- [9] Salamat-Miller N., Chittchang M., Johnston T. P.: The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2005), 57, 1666-1691.
- [10] Kang L., Jun H. W., Mani N.: Preparation and characterization of two-phase melt systems of lidocaine. *Int. J. Pharm.* (2001), 222, 35-44.
- [11] Salas S., Talero B., Rabasco A. M., Gonzalez-Rodriguez M. L.: Development and validation of a reverse-phase liquid chromatographic method for the assay of lidocaine hydrochloride in alginate-Gantrez(R) microspheres. *J. Pharm. Biomed. Anal.* (2008), 47, 501-507.

- [12] Gorner T., Gref R., Michenot D., Sommer F., Tran M. N., Dellacherie E.: Lidocaine-loaded biodegradable nanospheres. I. Optimization of the drug incorporation into the polymer matrix. *J. Control. Release.*(1999), 57, 259-268.
- [13] Liu D.Z., Sheu M.-T., Chen C.-H., Yang Y.-R., Ho H.-O.: Release characteristics of lidocaine from local implant of polyanionic and polycationic hydrogels. *J. Control. Release.* (2007), 118, 333-339.
- [14] Jeong B., Kim S. W., Bae Y. H.: Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2002), 54, 37-51.
- [15] Fundueanu G., Constantin M., Ascenzi P.: Poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide) cross-linked thermoresponsive microspheres obtained from preformed polymers: Influence of the physico-chemical characteristics of drugs on their release profiles. *Acta Biomater.* (2009), 5, 363-373.
- [16] Tasdelen B., Kayaman-Apohan N., Guven O., Baysal B. M.: Preparation of poly(N- isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels and their drug release behavior. *Int. J. Pharm.* (2004), 278, 343-351.
- [17] Park S., Swerdlow H.: Miniature Electrolytic Conductivity Probe with a Wide Linear Range Electroanalysis. (2007), 19, 2294-2300.
- [18] Lorente E., Rodríguez A., Aicart E., Junquera E.: Non-ionic and cationic micelle nanostructures as drug solubilization vehicles: spectrofluorimetric and electrochemical studies. *J. Coll. Polym. Sci.* (2007), 285, 1435-1536.
- [19] Kantarci G., Özgüney I., Karasulu H. Y., Arzik S., Güneri T.: Comparison of different water/oil microemulsions containing diclofenac sodium: Preparation, characterization, release rate, and skin irritation studies, *J. AAPS PharmSciTech.* (2007), 8, 75-81.
- [20] Merclin N., Beronius P.: Improvements of conductivity measurements of electrolyte solutions using a new conductometric cell design. *J. Pharm. Biomed. Anal.* (2002), 29, 61-67.

Badanie zostało wykonane w ramach programu Marie Curie Transfer of Knowledge Fellowship of the European Community 6th Frame Programme, kontrakt nr MTKD-CT-2005-029540-POLYSURF, w Uniwersytecie w Mariborze.

Adres autorów

Uniwersytet w Mariborze, Wydział Materiałów Włókienniczych
Laboratorium Chemii Barwników i Polimerów
2000 Maribor, Smetanova 17, Słowenia
Tel: +386 2 220-7500, Fax: +386 2 220-7990
e-mail: bojana.voncina@uni-mb.si

Akademia Medyczna we Wrocławiu, Katedra i Zakład
Technologii Postaci Leku,
50-139 Wrocław, ul. Szewska 38, Polska
Tel: +48 71 784-03-15, Fax +48 71 784-03-17
e-mail: witold@ktpl.am.wroc.pl

Tabela 1. Charakterystyka zastosowanych w badaniach polimerów

Table 1. Characteristics of polymers applied in the present study

Typ mikrożelu Type of microgel	Zastosowane grupy funkcyjne Implemented functional groups
PNM I	Grupa kwasowa/Acidic group
PNM II	Grupa zasadowa/Alkalic group
PNM III	Grupa kwasowa & Grupa lipofilowa/Acidic group & Lipophilic group

Tabela 2. Skład badanych układów

Table 2. The composition of evaluated dispersions

Skład Composition	PNM-I [mg]	PNM-II [mg]	PNM-III [mg]	LD [mg]	Woda Water [g]
PNM I - LD	5,00	-	-	5,00	60,00
PNM II - LD	-	5,00	-	5,00	60,00
PNM III LD	-	-	5,00	5,00	60,00
LD	-	-	-	5,00	60,00

PNM I, PNM II, PNM III - polimery/polymers,

LD - chlorowodorek lidokainy/lidocaine hydrochloride

Tabela 3. Przewodnictwo badanych systemów, w których zastosowano polimery i chlorowodorek lidokainy

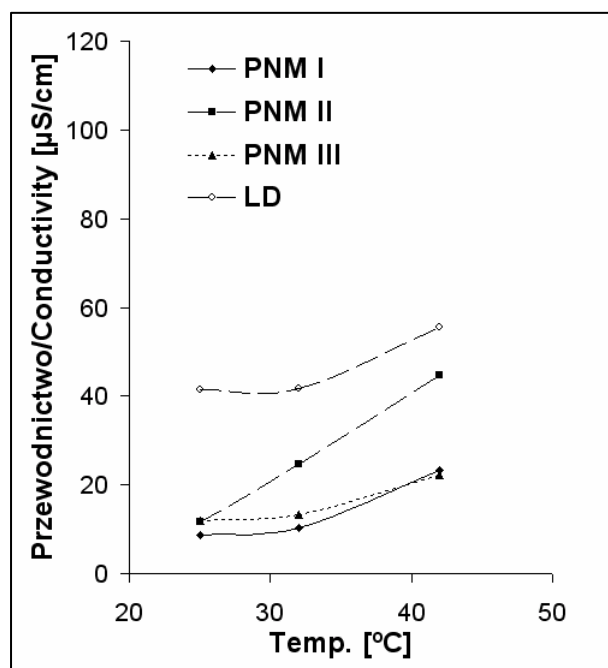
Table 3. Conductivity of assessed systems with polymers and lidocaine hydrochloride

Temperatura Temperature [°C]	Typ Type	Przewodnictwo/Conductivity [μS/cm]					
		1	2	3	4	5	6
		Mikrożel Microgel	LD	Wartości zmierzone LD + mikrożel Measured values LD + microgel	Wartości obliczone LD + mikrożel Estimated values LD + microgel	Różnica Poz. 4 i 3 Difference It. 4 and 3	Przyrost (+) lub spadek (-) Increase (+) or decrease (-) [%]
25	PNM I	8.73	41.46	39.91 ±1.97 SD	50.19	-10.29	-25.78
32	PNM I	10.25	41.62	56.16 ±0.73 SD	51.87	4.29	+7.65
42	PNM I	23.24	55.66	118.42 ±0.49 SD	78.90	39.52	+33.37
25	PNM II	11.61	41.46	42.24 ±0.57 SD	53.07	-10.83	-25.65
32	PNM II	24.66	41.62	46.14 ±1.18 SD	66.28	-20.14	-43.66
42	PNM II	44.63	55.66	53.30 ±0.60 SD	100.29	-46.99	-88.16
25	PNM III	11.79	41.46	52.26 ±1.58 SD	53.25	-0.99	-1.89
32	PNM III	13.31	41.62	49.24 ±0.75 SD	54.93	-5.69	-11.55
42	PNM III	22.08	55.66	60.08 ±0.41 SD	77.74	-17.66	-29.40

PNM I, PNM II, PNM III - polimery/polymers,

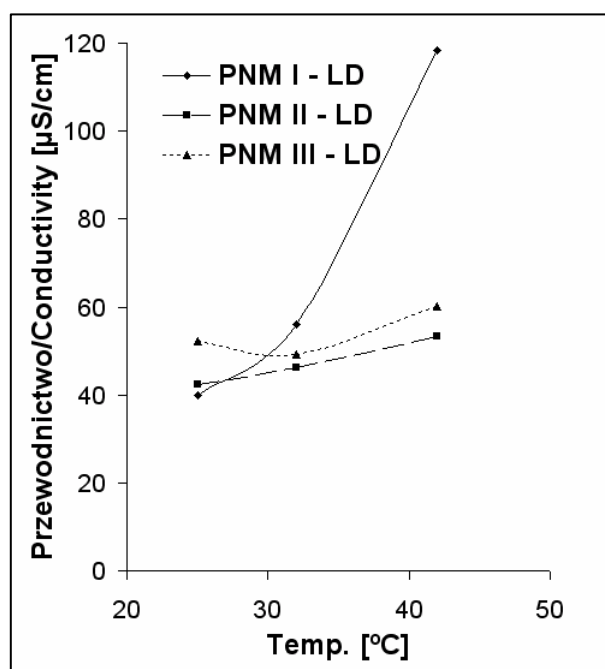
LD - chlorowodorek lidokainy/lidocaine hydrochloride,

SD - odchylenie standardowe/standard deviation



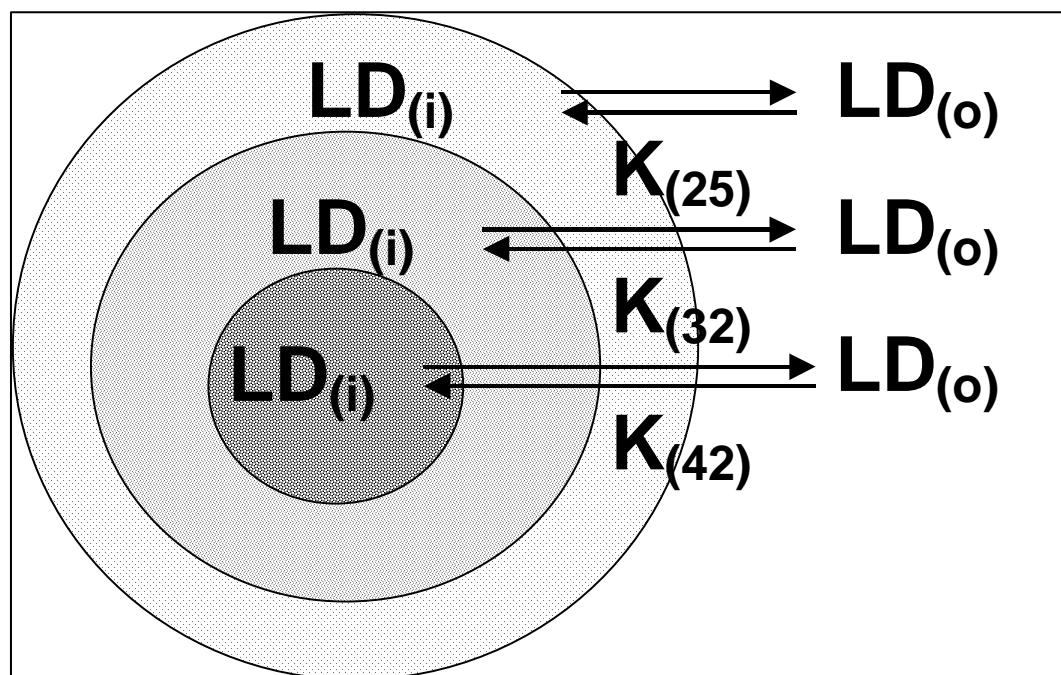
Ryc. 1. Wpływ temperatury na przewodnictwo badanych polimerów i chlorowodoru lidokainy, PNM I, PNM II, PNM III - polimery, LD - chlorowodorek lidokainy

Fig. 1. Influence of temperature on the conductivity of assessed polymers and lidocaine hydrochloride, PNM I, PNM II, PNM III - polymers, LD - lidocaine hydrochloride



Ryc. 2. Wpływ temperatury na przewodnictwo badanych systemów zawierających polimery i chlorowodorek lidokainy, PNM I - LD, PNM II - LD, PNM III - LD: odpowiednie mieszaniny polimerów i chlorowodoru lidokainy

Fig. 2. Influence of temperature on the conductivity of assessed systems containing polymers and lidocaine hydrochloride, PNM I - LD, PNM II - LD, PNM III - LD: respective mixtures of polymers and lidocaine hydrochloride



Ryc. 3. Wizualizacja wiązania chlorowodoru lidokainy z mikrożelami, w zależności od temperatury pomiaru. $LD_{(i)}$ - chlorowodorek lidokainy związany w mikrosferach polimerowych, $LD_{(o)}$ - chlorowodorek lidokainy poza mikrosferami polimerowymi, gęstość zacielenia odpowiada zmianom morfologicznym zachodzącym w trakcie podgrzewania i chłodzenia rozproszenia mikrosfer polimerowych

Fig. 3. Visualization of the influence of temperature on the binding of lidocaine hydrochloride with microgels. $LD_{(i)}$ - lidocaine hydrochloride bonded to polymeric microspheres, $LD_{(o)}$ - lidocaine hydrochloride outside the polymeric microspheres, density of the dots represents the changes during heating and cooling the microspheres