

OCENA ZDOLNOŚCI DO MECHANICZNEGO POWLEKANIA BŁON PRZEZ WYROBY MEDYCZNE PODAWANE DOPOCHWOWO W POSTACI GLOBULEK (MODEL MEMBRANOWY *IN VITRO*)

Łódź, grudzień-2016

1. Wstęp

Stany zapalne pochwy mogą stanowić poważny problem obniżający komfort życia pacjentek w różnym wieku. Mogą prowadzić do zaburzeń prawidłowego funkcjonowania błony śluzowej, co w konsekwencji przyczynia się do jeszcze większego rozwoju i dłuższego utrzymywania się infekcji narządu. Dyskomfort staje się jeszcze większy, kiedy dochodzi do mechanicznego podrażnienia, a także wysuszenia błony śluzowej. Objawy takiego stanu rzeczy to najczęściej pieczenie, odczucie swędzenia i suchość, a także ból i obniżenie jakości życia seksualnego. Przyczyn powyższych zmian może być wiele. Należą do nich m.in. zaburzenia hormonalne, stres, przeżyty poród, zabiegi ginekologiczne, chemio i radioterapia. Niezależnie od etiologii stanu chorobowego wskazane jest stosowanie preparatów łagodzących, które mogą być stosowane w lżejszych przypadkach samodzielnie, a w stanach poważniejszych stanowią niezbędny dodatek, jako uzupełnienie leków stosowanych w celu zwalczania stanu zapalnego i infekcji. Wspomagające działanie wyrobów medycznych polega na mechanicznym oddziaływaniu na podrażnioną błonę śluzową poprzez pokrywanie ich warstwą ochronną, która zmniejsza niekorzystne objawy kliniczne. Do takich celów wykorzystuje się najczęściej działające miejscowo i fizycznie globulki, które po upłynięciu w środowisku pochwy powlekają błonę śluzową warstwą ochronną łagodząc lub eliminując uczucie suchości i dyskomfortu, a niewchłaniające się składniki np. hialuronian sodu, kwas mlekowy, wyciągi roślinne przyczyniają się do znaczącej poprawy klinicznej pacjentki i wspomagania zaawansowanego procesu leczenia.

2. Cel pracy

Celem pracy było udowodnienie drogą eksperymentu naukowego czy powstaje mechaniczne powleczenie błon biologicznych przez różne wyroby medyczne:

[illegible]

* - RGV, HGV – skróty odpowiadające poszczególnym wyrobom medycznym zastosowane w dalszym opisie.

3. Odczynniki, materiały i aparatura

Tabela 1. Charakterystyka wyrobów medycznych będących przedmiotem badań.

[illegible]

aparatura:

[Redacted text block containing 15 lines of information under the 'aparatura:' section]

odczynniki:

[Redacted text block containing 5 lines of information under the 'odczynniki:' section]

membrany:

- Visking Dialysis Tubing 100 o grubości ściany $d=0,1\text{mm}$ i deklarowanej średnicy porów $\phi=25\text{A}^\circ$, producent Boehringer Ingelheim Bioproduct, seria: 090664

Wykorzystane w badaniach wyrobów medycznych membrany dializacyjne typu Visking są produkowane z odpowiednio zregenerowanej i modyfikowanej celulozy i jej estrów. W środowisku wodnym i wodnych roztworach płynów ustrojowych ulegają spęcznieniu przybierając strukturę hydrożelową o właściwościach błony biologicznej.

4. Metodyka badań

4.1. Ocena właściwości reologicznych badanego wyrobu medycznego

[REDACTED]

4.2. Badanie właściwości fizykochemicznych, podziału fazowego wyrobów medycznych - utrata lotnych składowych

[REDACTED]

4.3. Przygotowanie membran dializacyjnych dla badania stopnia mechanicznego powleczenia błon wyrobem medycznym

[illegible]

4.4. Analiza tekstury postaci badanych wyrobów medycznych.

5. Omówienie wyników

Tabela 2. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego RGV przy szybkości ścinania 153,6 1/s (temp. 37°C).

Prób	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									

Tabela 3. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego RGV przy szybkości ścinania 268,8 1/s (temp. 37°C).

Prób	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									

Tabela 4. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego RGV przy szybkości ścinania 384 1/s (temp. 37°C).

[illegible]

Tabela 5. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego RGV przy szybkości ścinania 499,2 1/s (temp. 37°C).

[illegible]

Tabela 6. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego HDV przy szybkości ścinania 153,6 1/s (temp. 37°C).

Prób	Prób 1			Prób 2			Prób 3			Prób 4			Prób 5			Prób 6			Prób 7			Prób 8			Prób 9		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1																											
2																											
3																											
4																											
5																											
6																											
7																											
8																											
9																											

Tabela 7. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego HDV przy szybkości ścinania 268,8 1/s (temp. 37°C).

Prób	Prób 1			Prób 2			Prób 3			Prób 4			Prób 5			Prób 6			Prób 7			Prób 8			Prób 9		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1																											
2																											
3																											
4																											
5																											
6																											
7																											
8																											
9																											

Tabela 8. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego HDV przy szybkości ścinania 384 1/s (temp. 37°C).

Prób	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									

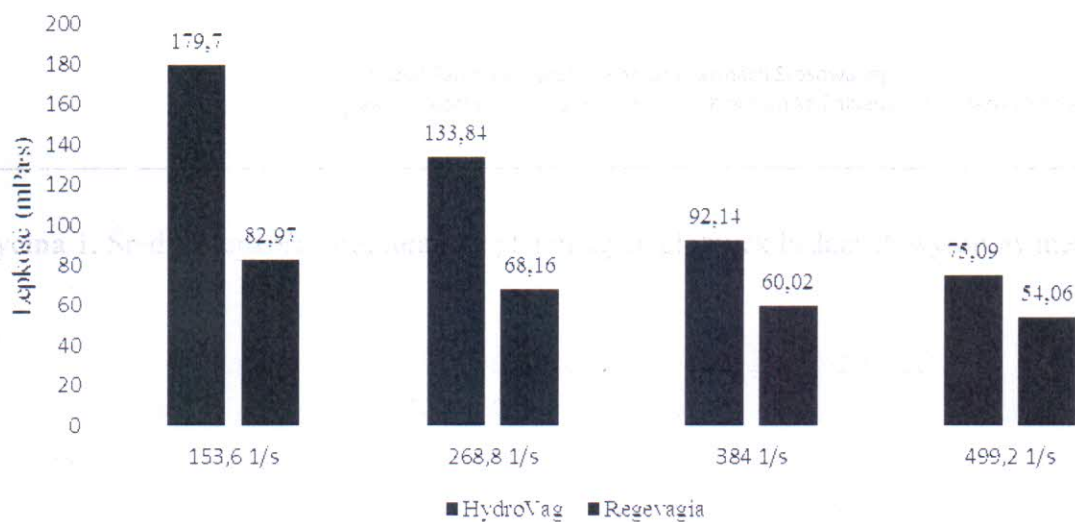
Tabela 9. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego HDV przy szybkości ścinania 499,2 1/s (temp. 37°C).

Prób	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									

Na rycinie 1 przedstawiono porównanie średnich wartości lepkości strukturalnej wyrobów medycznych [redacted] przy czterech wybranych szybkościach ścinania.

Rycina 1. Średnia lepkość strukturalna upłynnionych globulek badanych wyrobów medycznych.

Porównanie lepkości upłynnionych globulek przy czterech
szybkościach ścinania



Wyniki zestawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Ocena utraty lotnych składowych – liczba potliwości wyrobów medycznych.

Lp. pozycji		Lp. pozycji		Lp. pozycji	
1		2		3	
2		3		4	
3		4		5	
4		5		6	
5		6		7	
6		7		8	
7		8		9	
8		9		10	
9		10		11	
10		11		12	
11		12		13	
12		13		14	
13		14		15	
14		15		16	
15		16		17	
16		17		18	
17		18		19	
18		19		20	
19		20		21	
20		21		22	
21		22		23	
22		23		24	
23		24		25	
24		25		26	
25		26		27	
26		27		28	
27		28		29	
28		29		30	
29		30		31	
30		31		32	
31		32		33	
32		33		34	
33		34		35	
34		35		36	
35		36		37	
36		37		38	
37		38		39	
38		39		40	
39		40		41	
40		41		42	
41		42		43	
42		43		44	
43		44		45	
44		45		46	
45		46		47	
46		47		48	
47		48		49	
48		49		50	
49		50		51	
50		51		52	
51		52		53	
52		53		54	
53		54		55	
54		55		56	
55		56		57	
56		57		58	
57		58		59	
58		59		60	
59		60		61	
60		61		62	
61		62		63	
62		63		64	
63		64		65	
64		65		66	
65		66		67	
66		67		68	
67		68		69	
68		69		70	
69		70		71	
70		71		72	
71		72		73	
72		73		74	
73		74		75	
74		75		76	
75		76		77	
76		77		78	
77		78		79	
78		79		80	
79		80		81	
80		81		82	
81		82		83	
82		83		84	
83		84		85	
84		85		86	
85		86		87	
86		87		88	
87		88		89	
88		89		90	
89		90		91	
90		91		92	
91		92		93	
92		93		94	
93		94		95	
94		95		96	
95		96		97	
96		97		98	
97		98		99	
98		99		100	
99		100		101	
100		101		102	
101		102		103	
102		103		104	
103		104		105	
104		105		106	
105		106		107	
106		107		108	
107		108		109	
108		109		110	
109		110		111	
110		111		112	
111		112		113	
112		113		114	
113		114		115	
114		115		116	
115		116		117	
116		117		118	
117		118		119	
118		119		120	
119		120		121	
120		121		122	
121		122		123	
122		123		124	
123		124		125	
124		125		126	
125		126		127	
126		127		128	
127		128		129	
128		129		130	
129		130		131	
130		131		132	
131		132		133	
132		133		134	
133		134		135	
134		135		136	
135		136		137	
136		137		138	
137		138		139	
138		139		140	
139		140		141	
140		141		142	
141		142		143	
142		143		144	
143		144		145	
144		145		146	
145		146		147	
146		147		148	
147		148		149	
148		149		150	
149		150		151	
150		151		152	
151		152		153	
152		153		154	
153		154		155	
154		155		156	
155		156		157	
156		157		158	
157		158		159	
158		159		160	
159		160		161	
160		161		162	
161		162		163	
162		163		164	
163		164		165	
164		165		166	
165		166		167	
166		167		168	
167		168		169	
168		169		170	
169		170		171	
170		171		172	
171		172		173	
172		173		174	
173		174		175	
174		175		176	
175		176		177	
176		177		178	
177		178		179	
178		179		180	
179		180		181	
180		181		182	
181		182		183	
182		183		184	
183		184		185	
184		185		186	
185		186		187	
186		187		188	
187		188		189	
188		189		190	
189		190		191	
190		191		192	
191		192		193	
192		193		194	
193		194		195	
194		195		196	
195		196		197	
196		197		198	
197		198		199	
198		199		200	
199		200		201	
200		201		202	
201		202		203	
202		203		204	
203		204		205	
204		205		206	
205		206		207	
206		207		208	
207		208		209	
208		209		210	
209		210		211	
210		211		212	
211		212		213	
212		213		214	
213		214		215	
214		215		216	
215		216		217	
216		217		218	
217		218		219	
218		219		220	
219		220		221	
220		221		222	
221		222		223	
222		223		224	
223		224		225	
224		225		226	
225		226		227	
226		227		228	
227		228		229	
228		229		230	
229		230		231	
230		231		232	
231		232		233	
232		233		234	
233		234		235	
234		235		236	
235		236		237	
236		237		238	
237		238		239	
238		239		240	
239		240		241	
240		241		242	
241		242		243	
242		243		244	
243		244		245	
244		245		246	
245		246		247	
246		247		248	
247		248		249	
248		249		250	
249		250		251	
250		251		252	
251		252		253	
252		253		254	
253		254		255	
254		255		256	
255		256		257	
256		257		258	
257		258		259	
258		259		260	
259		260		261	
260		261		262	
261		262		263	
262		263		264	
263		264		265	
264		265		266	
265		266		267	
266		267		268	
267		268		269	
268		269		270	
269		270		271	
270		271		272	
271		272		273	
272		273		274	
273		274		275	
274		275		276	
275		276		277	
276		277		278	
277		278		279	
278		279		280	
279		280		281	
280		281		282	
281		282		283	
282		283		284	
283		284		285	
284		285		286	
285		286		287	
286		287		288	
287		288		289	
288		289		290	
289		290		291	
290		291		292	
291		292		293	
292		293		294	
293		294		295	
294		295		296	
295		296		297	
296		297		298	
297		298		299	
298		299		300	
299		300		301	
300		301		302	
301		302		303	
302		303		304	
303		304		305	
304		305		306	
305		306		307	
306		307		308	
307		308		309	
308		309		310	
309		310		311	
310		311		312	
311		312		313	
312		313		314	
313		314		315	
314		315		316	
315		316		317	
316		317		318	
317		318		319	
318		319		320	
319		320		321	
320		321		322	
321		322		323	
322		323		324	
323		324		325	
324		325		326	
325		326		327	
326		327		328	
327		328		329	
328		329		330	
329		330		331	
330		331		332	
331		332		333	
332		333		334	
333		334		335	
334		335		336	
335		336		337	
336		337		338	
337		338		339	
338		339		340	
339		340		341	
340		341		342	
341		342		343	
342		343		344	

[REDACTED]

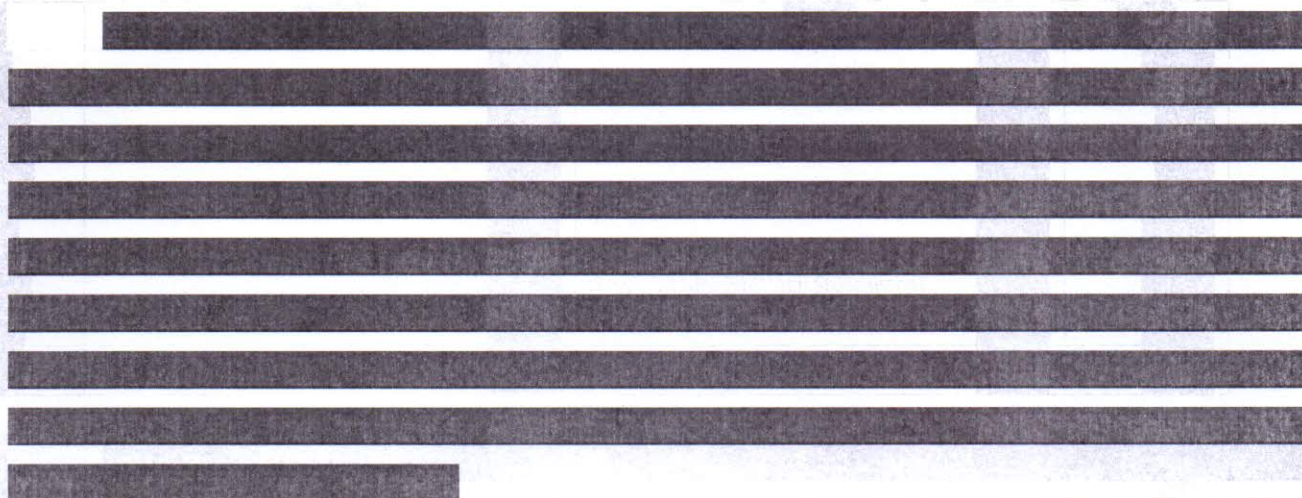
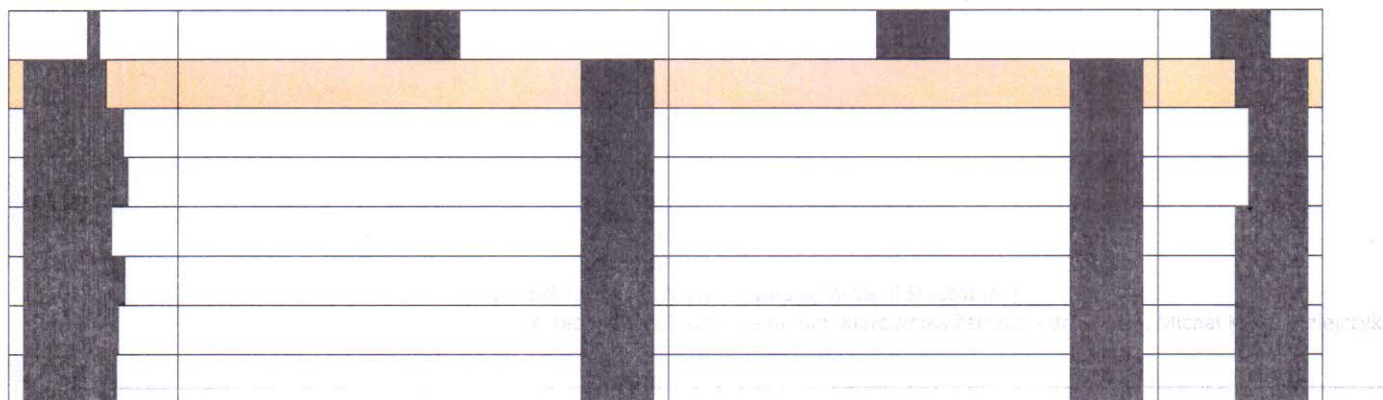
[REDACTED]

Tabela 11. Zestawienie wagowe stabilizacji „sztucznej wagi” dla wyrobu medycznego RGV.

A stylized, abstract illustration of a city skyline. The buildings are represented by vertical black bars of varying heights. The sky is a light blue gradient, and the water is a darker blue gradient. The foreground features a yellow and orange striped pattern.

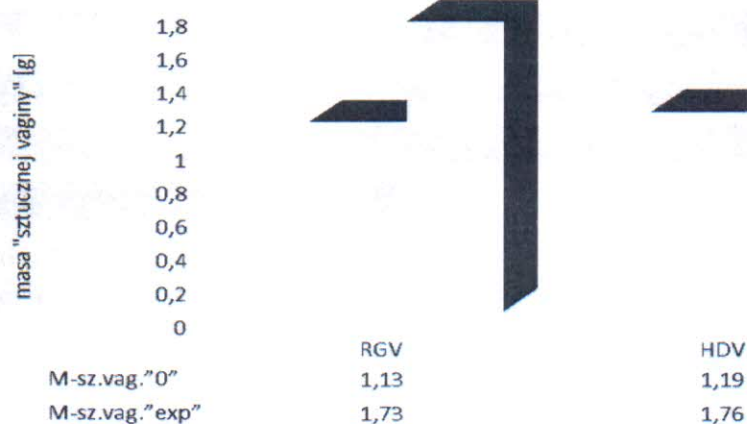
Tabela 12. Zestawienie wagowe stabilizacji „sztucznej vaginy” dla wyrobu medycznego HDV.

The image displays a complex geometric pattern. It features a grid of white squares, each containing horizontal lines. This grid is overlaid with dark grey and yellow rectangular blocks. The pattern is symmetrical and abstract, resembling a stylized architectural or mathematical design. The dark grey blocks form a central vertical column and horizontal bars, while the yellow blocks are positioned at the top and bottom edges. The overall effect is a high-contrast, geometric composition.



Rycina 2. Ilustracja średnich różnic w przyrostach masy „sztucznych vagin” próby kontrolnej i próby badanej.

gdzie: *M-sz.vag.* "0" – próba kontrolna, *M-sz.vag.* "exp" – próba badana



Rycina 3. Charakterystyka przyrostu masy dla każdego z badanych wyrobów medycznych.

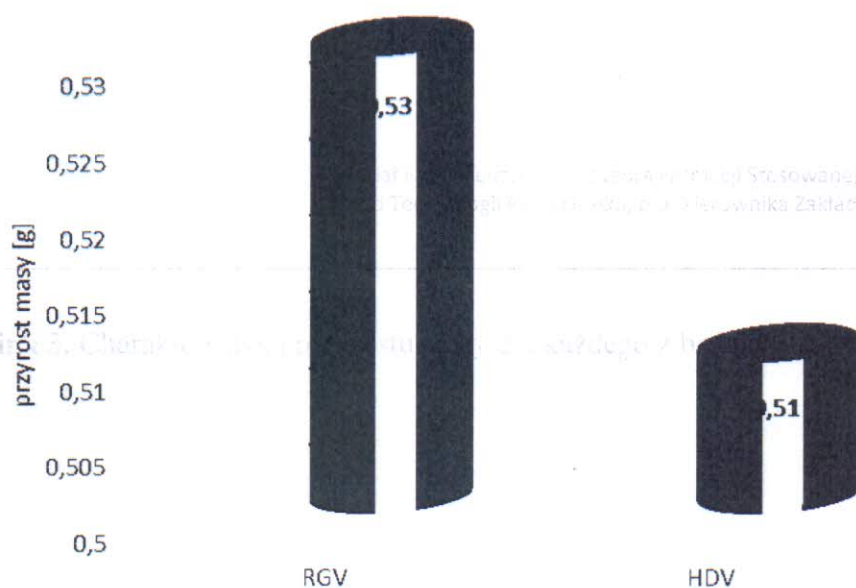


Tabela 13. Charakterystyka zmian grubości błony w modelu „sztucznej vaginy” powleczonej wyrobem medycznym po stabilizacji w KBC dla wyrobu medycznego RGV.



Tabela 14. Charakterystyka zmian grubości błony w modelu „sztucznej vaginy” powleczonej wyrobem medycznym po stabilizacji w KBC dla wyrobu medycznego HDV.



Rycina 4. Ilustracja średnich różnic w przyrostach grubości ściany błony modelu „sztuczna vagina” próby kontrolnej i próby badanej (SZV10 - grubość błony kontrolnej, RGV, HDV – grubości błony dla badanych wyrobów medycznych)

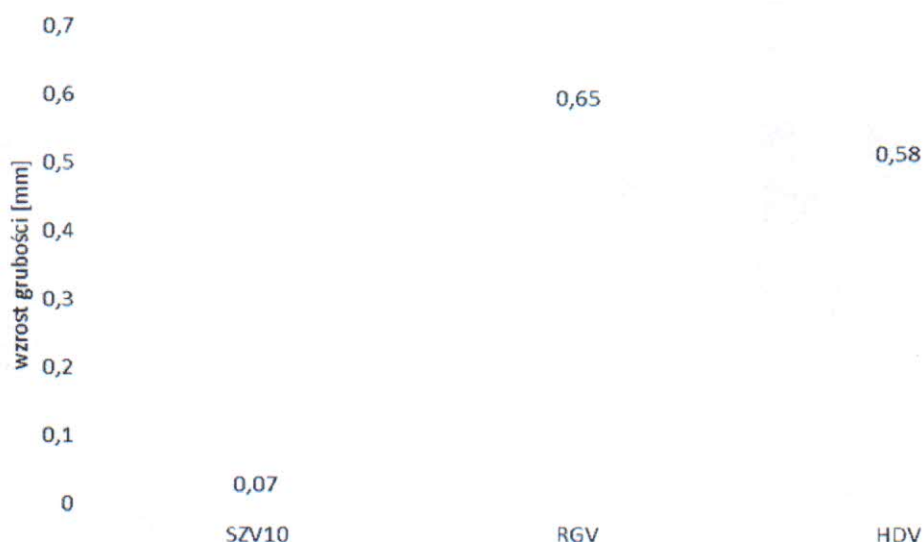


Tabela 15. Parametry teksturometryczne badanych wyrobów medycznych.

nazwa produktu	średnia	min.	max.	odch. st.	mediana	wsp. zm.
<i>Rozpad/upływnianie globulek dopochwowych [s]</i>						
<i>Twardość globulek dopochwowych [N]</i>						
<i>Kruchość globulek dopochwowych [N]</i>						
<i>Elastyczność globulek dopochwowych [N/mm²]</i>						

6. Wnioski

1. Badane wyroby medyczne w postaci galek dopochwowych, po upłynięciu w warunkach modelu fizycznego naśladującego układ *in vivo*, wykazują charakterystyczne dla siebie, zależne od technologii zwiększenie lepkości strukturalnej.
2. Wysoka lepkość strukturalna wyrobów medycznych RGV i HGV, choć nieco zróżnicowana charakterystycznie dla każdego wyrobu jest cechą, która decyduje o zdolnościach adhezyjnych do błon w modelowym układzie „sztucznej vaginy” w warunkach *in vitro*, ale również w warunkach fizjologicznych *in vivo*.
3. Badanie utraty lotnych składowych wyrobów medycznych RGV i HDV wykazało znikomą obecność fazy lekkiej w strukturze postaci wyrobów medycznych, co wskazuje na wysoką trwałość technologiczną produktów oraz stabilność lepkościową zależną tylko od stanu fizjologicznego i anatomicznego narządu.
4. Wszystkie badane wyroby medyczne wykazują zdolność do mechanicznego powlekania błon, co wykazano na przykładzie modelu błonowego „sztucznej vaginy”. Powleczenie jest stabilne, daje się oznaczyć grawimetrycznie, natomiast po stabilizacji w KBC, można oszacować również grubość powleczenia wyrobem medycznym wewnętrznej powierzchni błony.
5. Obecność warstwy każdego wyrobu medycznego na membranie potwierdzają wartości średnie przyrostu masy i grubości ściany modelu błonowego „sztucznej vaginy”. Badania modelowe *in vitro* wskazują na wystąpienie zjawiska powlekania mechanicznego wyrobami medycznymi fizjologicznych błon biologicznych, szczególnie ze względu na ich niejedolitą strukturę oraz zaburzenia anatomiczno-funkcjonalne występujące w schorzeniach zapalnych.

6. Ze względu na fakt, że działanie wyrobów medycznych: RGV i HDV wynika z ich właściwości powlekających błonę śluzową powyższe wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że wyroby te, mimo niewielkich różnic technologicznych cechują się podobną skutecznością i mogą zostać uznane za wyroby równoważne.

Projekt, wykonanie i opracowanie:

dr n. farm. Michał Kołodziejczyk
dr n. farm. Justyna Kołodziejska
dr n. farm. Michał Nachajski

Zakład Technologii Postaci Leku
Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 12/2016