

OCENA ZDOLNOŚCI DO MECHANICZNEGO POWLEKANIA MEMBRAN PRZEZ WYROBY MEDYCZNE PODAWANE DOUSTNIE W POSTACI LIZAKÓW, TABLETEK DO SSANIA I PASTYLEK DO SSANIA (MODEL RUREK GARDŁOWYCH *IN VITRO*)

Łódź, czerwiec-lipiec-2014

1. Wstęp

Stan zapalny gardła i krtani może stanowić samoistną jednostkę chorobową, może również towarzyszyć bardziej zaawansowanym infekcjom górnych dróg oddechowych. W przypadku dzieci problem może pojawić się również niespodziewanie, w zupełnie innych okolicznościach, takich jak: nagle spożycie schłodzonego płynu, spożywanie lodów, zmiana temperatury, przechłodzenie lub przegrzanie organizmu itp. Dyskomfort staje się jeszcze większy, kiedy dochodzi do mechanicznego podrażnienia, a także wysuszenia błon śluzowych gardła i krtani. 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, stosowania leków przeciwbakteryjnych, NLPZ-tów czy mukolityków. Wspomagające działanie wyrobów medycznych polega na mechanicznym oddziaływaniu na podrażnione błony śluzowe poprzez pokrywanie ich warstwą ochronną, która zmniejsza niekorzystne objawy kliniczne. Do takich celów wykorzystuje się różne formy w zależności od drogi podania, wieku pacjenta i nasilenia stanu chorobowego. Dość ciekawą formą wyrobu medycznego stosowaną z dużym powodzeniem u dzieci są lizaki, których korzystne oddziaływanie wiąże się z długim czasem rozpuszczania i stałego oddziaływania na błonę śluzową gardła i krtani.

[illegible]

aparatura:

Bar Index (from top)	Approximate Relative Length (%)
1	95
2	85
3	90
4	80
5	65
6	98
7	45
8	35
9	100
10	55
11	50

[REDACTED]

[REDACTED]

odczynniki:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

membrany:

- Visking Dialysis Tubing 100 o grubości ściany $d=0,1\text{mm}$ i deklarowanej średnicy porów $\phi=25\text{ \AA}$, 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.

modelowy roztwór sztucznej śliny:

- sztuczny, pozbawiony enzymów płyn ślinowy, który stanowił fosforanowy roztwór buforowy o $\text{pH} = 6,8$ - przygotowany 24 godziny przed oznaczeniem i poddany procesowi odgazowania.

4. Metodyka badań

4.1. Ocena właściwości reologicznych badanego wyrobu medycznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4.3. Przygotowanie wyrobów medycznych do badań stopnia powleczenia błony membranowej w modelowym układzie in vitro

[Redacted text block]

Rycina 1. Średni czas dezintegracji (ssania) wyrobów medycznych będących przedmiotem badań.

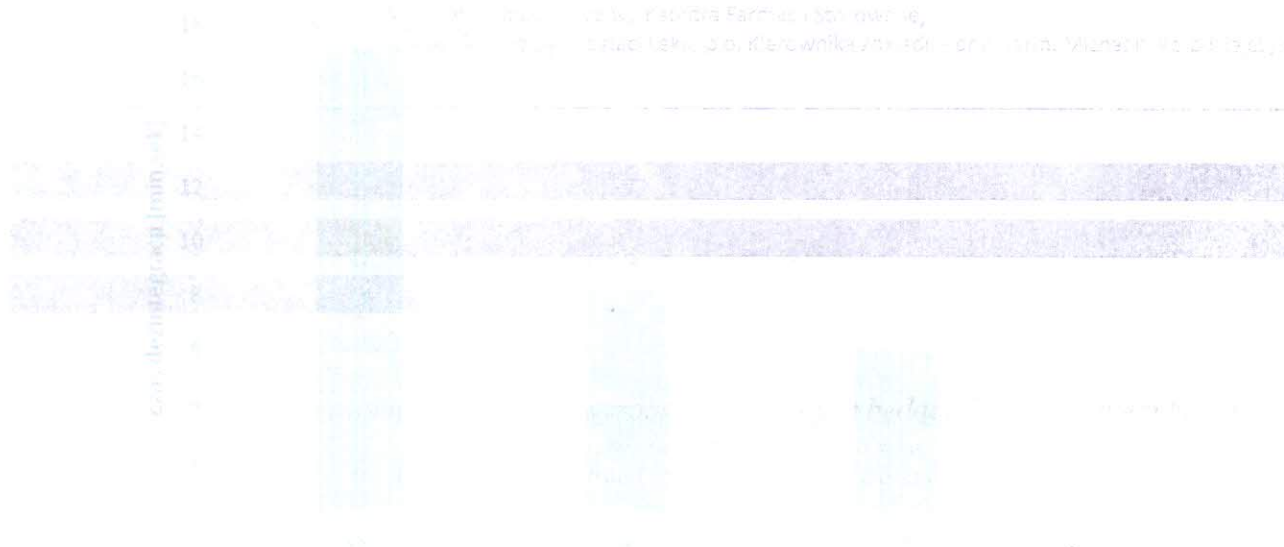


Tabela 2. Wyliczone średnie wartości sztucznej śliny potrzebne do pełnej dezintegracji badanych wyrobów medycznych.

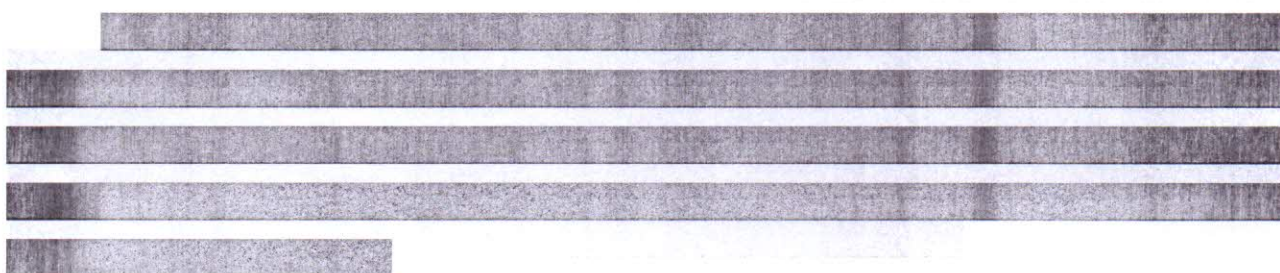
	Wyrób medyczny		
	NSL	JAT	ICP
Ilość sztucznej śliny			

4.4. Ocena stopnia powleczenia wyrobem medycznym błony membranowej w modelowym układzie in vitro

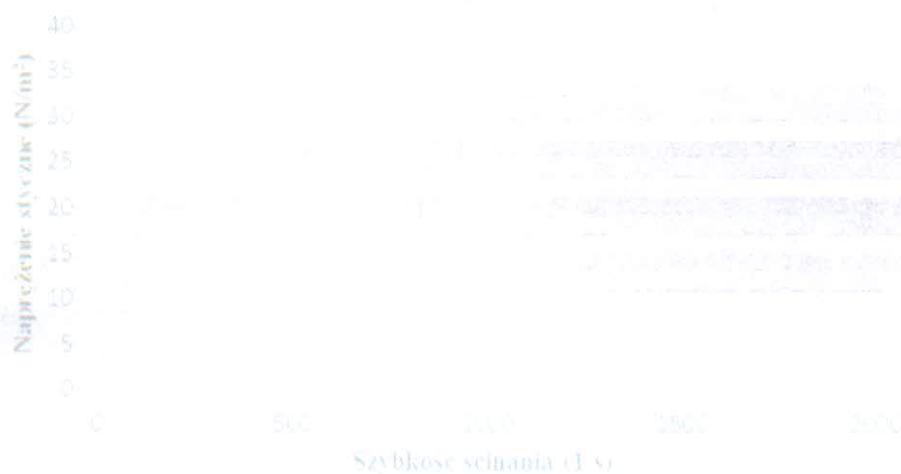
A series of horizontal black bars of varying lengths, representing redacted text. The bars are stacked vertically, with some having small gaps or indentations at the beginning.

4.5. Badanie właściwości fizykochemicznych, podziału fazy stałej i płynnej zawartej w wyrobach medycznych - utrata lotnych składowych

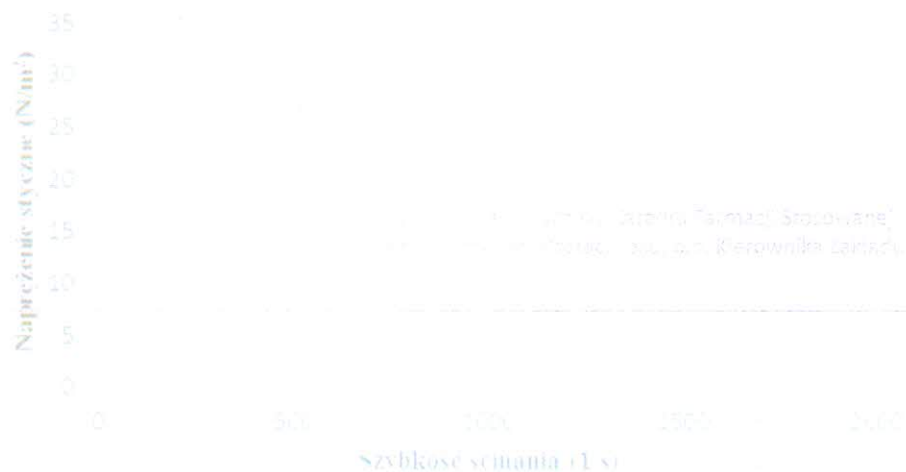
5. Omówienie wyników



Rycina 2. Krzywa płynięcia NSL - 1



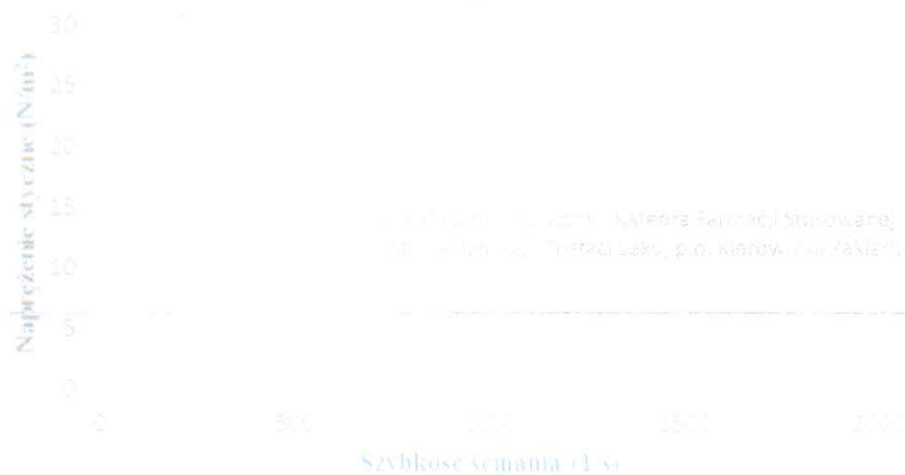
Rycina 3. Krzywa płynięcia NSL - 2



Rycina 4. Krzywa płynięcia NSL - 3



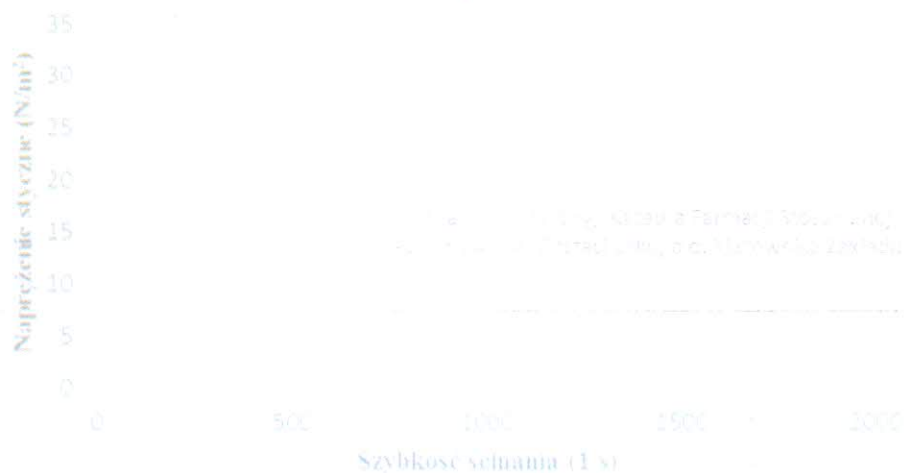
Rycina 5. Krzywa płynięcia NSL - 4



Rycina 6. Krzywa płynięcia NSL - 5



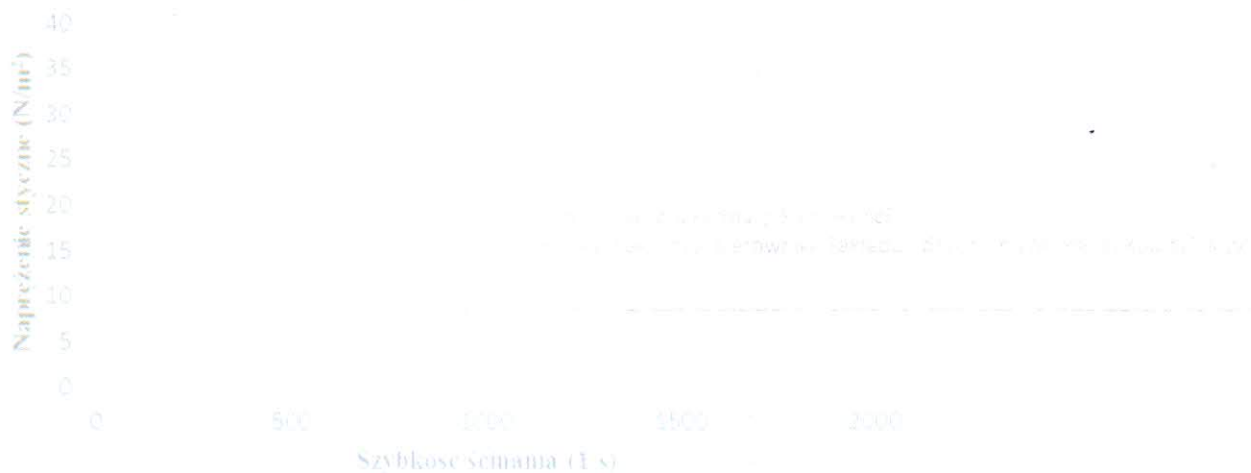
Rycina 7. Krzywa płynięcia NSL - 6



Rycina 8. Krzywa płynięcia NSL - 7



Rycina 9. Krzywa płynięcia NSL - 8



Rycina 10. Krzywa płynięcia NSL - 9



Tabela. 3. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego NSL przy szybkości ścinania 1125 1/s (temp. 37°C).

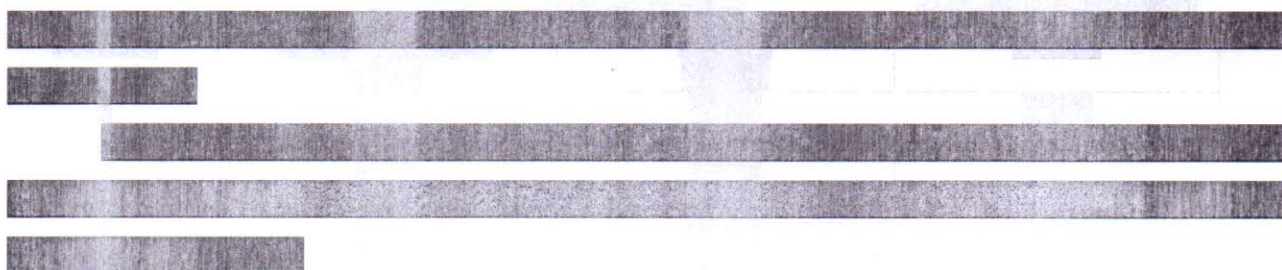
[illegible]

Tabela. 4. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego NSL przy szybkości ścinania 1575 1/s (temp. 37°C).

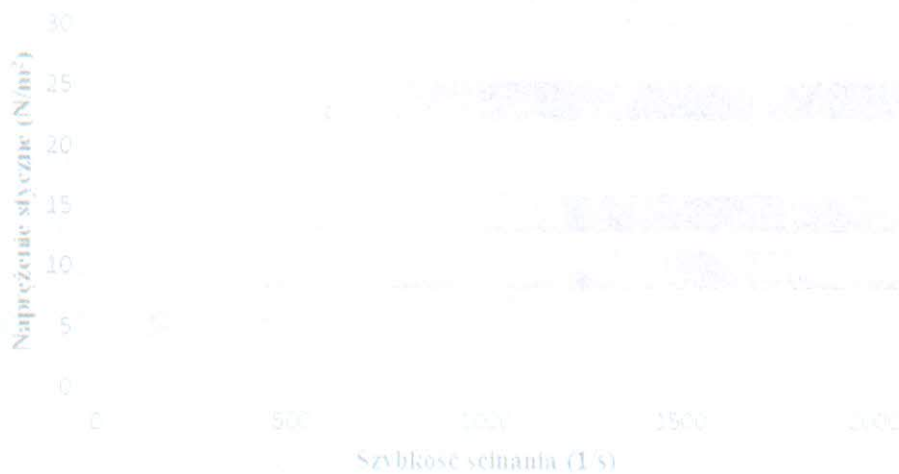
[illegible]

Tabela. 5. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego NSL przy szybkości ścinania 1875 1/s (temp. 37°C).

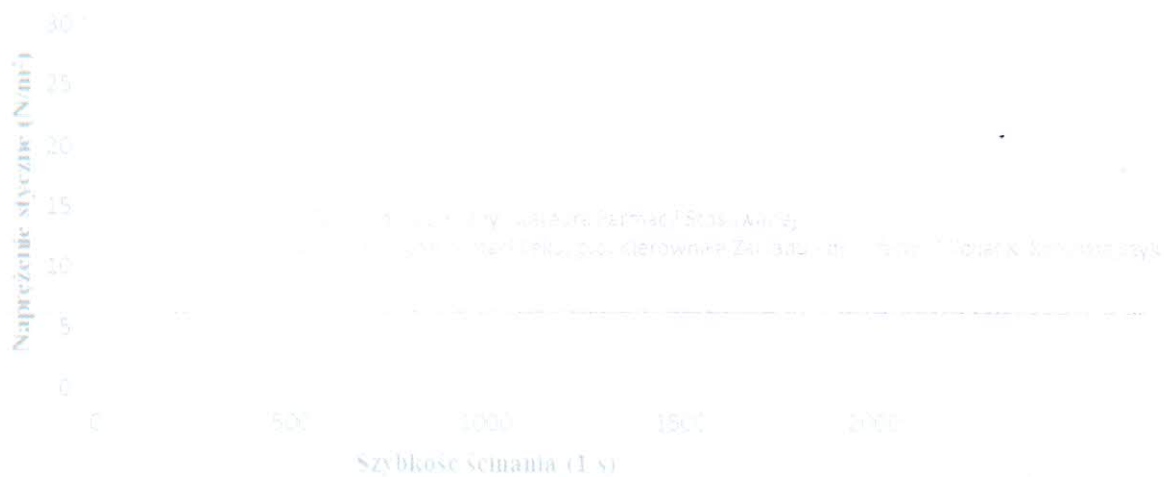
Prób	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									



Rycina 11 Krzywa płynięcia JAT - 1



Rycina 12. Krzywa płynięcia JAT - 2



Rycina 13. Krzywa płynięcia JAT - 3



Rycina 14. Krzywa płynięcia JAT - 4



Rycina 15. Krzywa płynięcia JAT - 5



Rycina 16. Krzywa płynięcia JAT - 6



Rycina 17. Krzywa płynięcia JAT - 7



Rycina 18. Krzywa płynięcia JAT-8



Rycina 19. Krzywa płynięcia JAT-9



Tabela 6. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego JAT przy szybkości ścinania 1125 1/s (temp. 37°C).

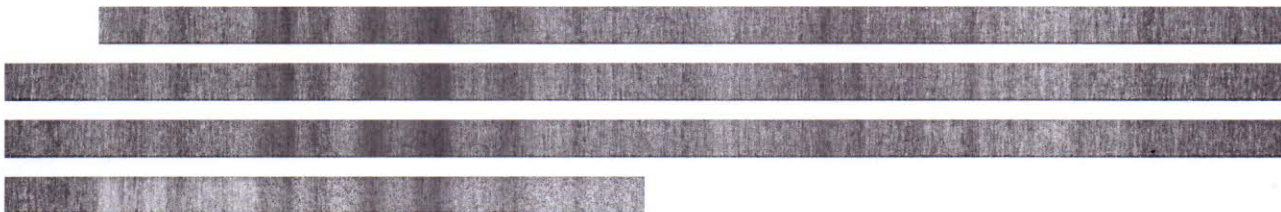
[illegible]

Tabela 7. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego JAT przy szybkości ścinania 1575 1/s (temp. 37°C).

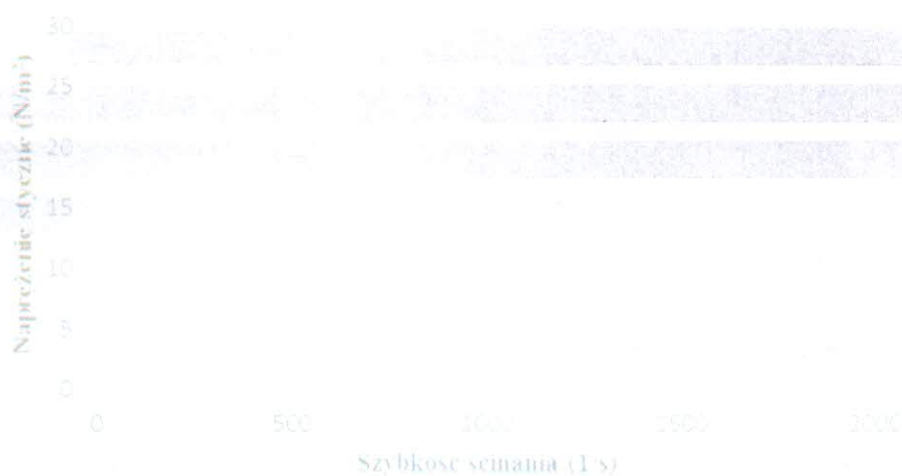
[illegible]

Tabela 8. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego JAT przy szybkości ścinania 1875 1/s (temp. 37°C).

[illegible]



Rycina 20. Krzywa płynięcia ICP - 1



Rycina 21. Krzywa płynięcia ICP - 2



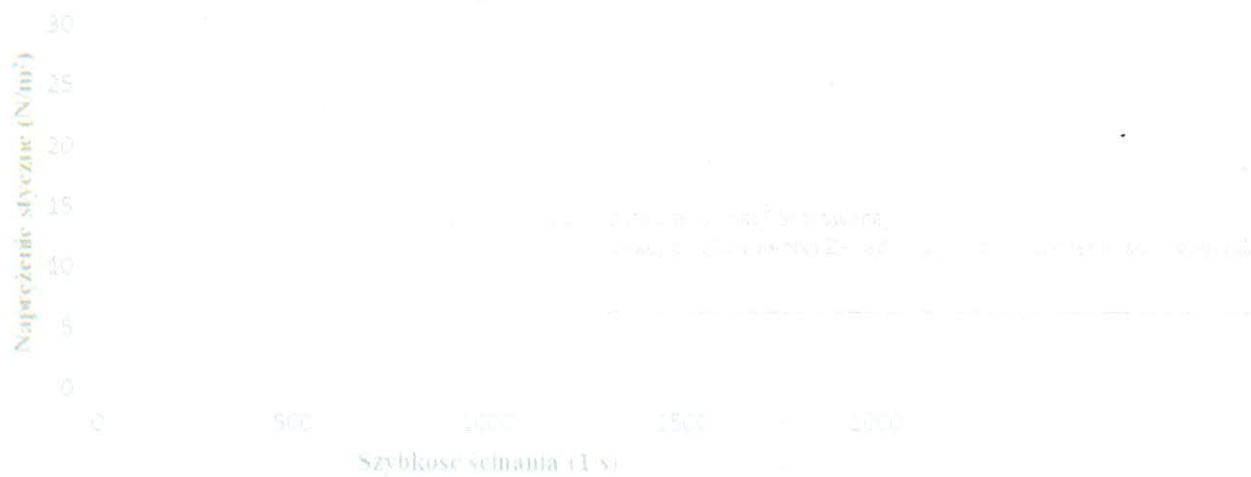
Rycina 22. Krzywa płynięcia ICP - 3



Rycina 23. Krzywa płynięcia ICP - 4



Rycina 24. Krzywa płynięcia ICP - 5



Rycina 25. Krzywa płynięcia ICP - 6



Rycina 26. Krzywa płynięcia ICP - 7



Rycina 27. Krzywa płynięcia ICP - 8



Rycina 28. Krzywa płynięcia ICP - 9



Tabela 9. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego ICP przy szybkości ścinania 1125 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 10. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego ICP przy szybkości ścinania 1575 1/s (temp. 37°C).

[illegible]

Tabela 10. Parametry lepkości strukturalnej dla 9 badanych prób wyrobu medycznego ICP przy szybkości ścinania 1875 1/s (temp. 37°C).

SEYKROSSI SEMAINTA 16.1.175 (temp: 54 °C).

Rycina 28. Średnia lepkość strukturalna badanych wyrobów medycznych po dezintegracji w sztucznej ślinie.



Tabela 11. Ocena utraty lotnych składowych z badanych wyrobów medycznych.

[illegible]

Rurka gardłowa „V” –		Wyrób medyczny NSL	
Numer próby			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

Tabela 13. Zestawienie wagowe stabilizacji „rurek gardłowych” dla wyrobu medycznego JAT.

[illegible]

Tabela 14. Zestawienie wagowe stabilizacji „rurek gardłowych” dla wyrobu medycznego ICP.

Rurka gardłowa „V”	
Numer próby	Wyrób medyczny ICP
1	
2	
3	
4	
5	

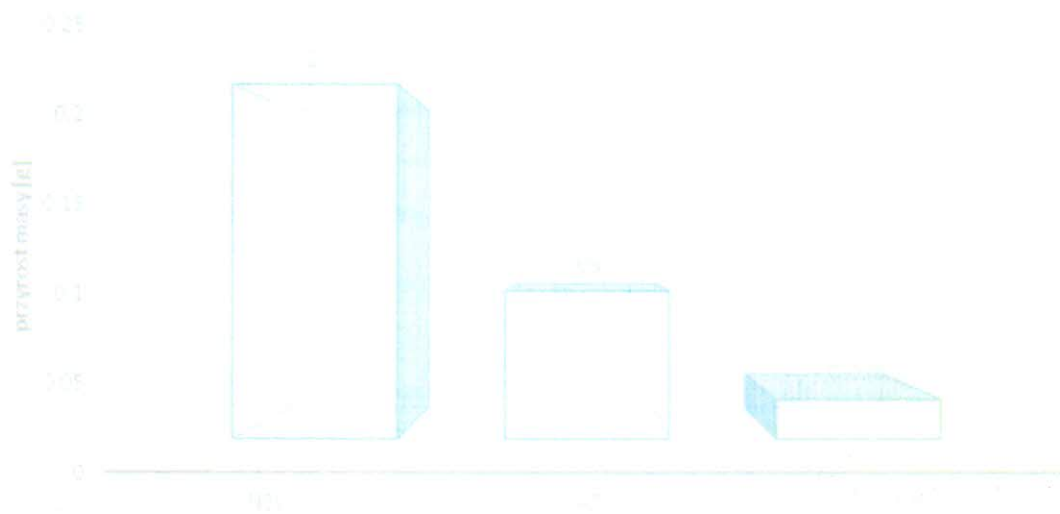
[illegible]A series of horizontal bars of varying lengths and shades of gray, resembling a barcode or a stylized representation of data. The bars are arranged in a vertical sequence, with some being longer than others, creating a rhythmic pattern. The shades range from light gray to dark gray, adding depth to the visual.

Rycina 29. Ilustracja średnich różnic w przyrostach masy „rurek gardłowych” próby kontrolnej i próby badanej,

gdzie: M-rg”0” - próba kontrolna, M-rg”ex” - próba badana



Rycina 30. Charakterystyka przyrostu masy dla każdego z badanych wyrobów medycznych.



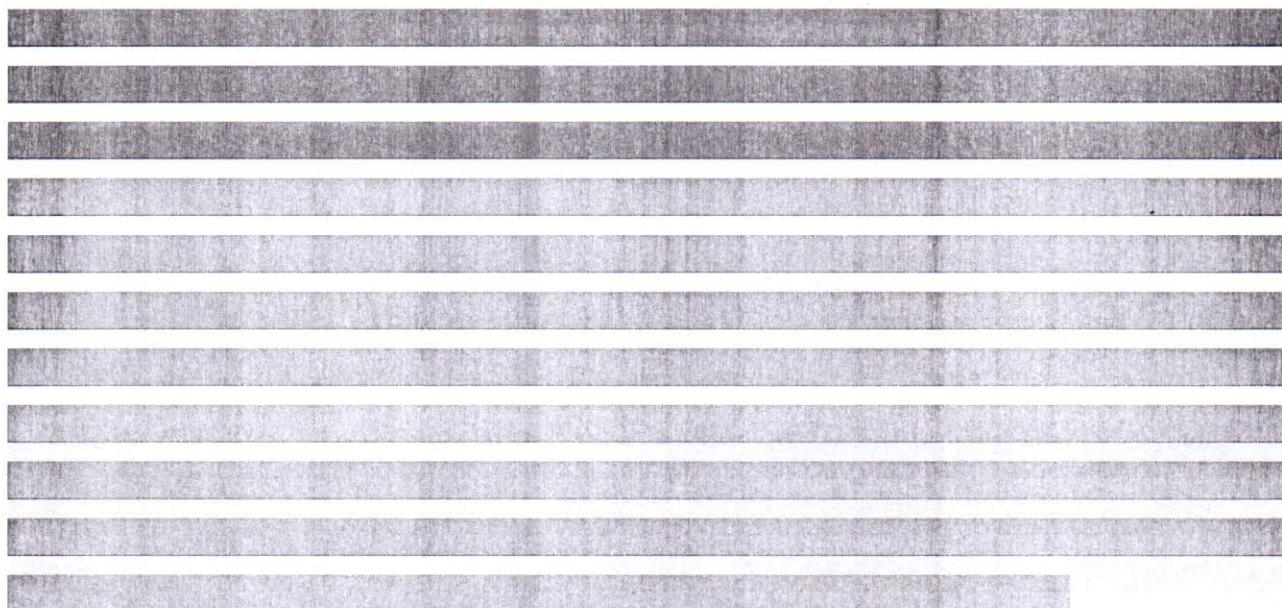


Tabela 15. Charakterystyka zmian grubości „rurki gardłowej” typu V powleczonej wyrobem medycznym po stabilizacji w KBC dla wyrobu medycznego NSL.

Rurka gardłowa „V”	
V1 do V9 – grubość rurki powleczonej [mm], V10 – grubość rurki kontrolnej [mm].	
V1	V10
V2	V10
V3	V10
V4	V10
V5	V10
V6	V10
V7	V10
V8	V10
V9	V10
Statystyka pomiarów	
V1	V10
V2	V10
V3	V10
V4	V10
V5	V10
V6	V10
V7	V10
V8	V10
V9	V10

Tabela 16. Charakterystyka zmian grubości „rurki gardłowej” typu V powleczonej wyrobem medycznym po stabilizacji w KBC dla wyrobu medycznego JAT.

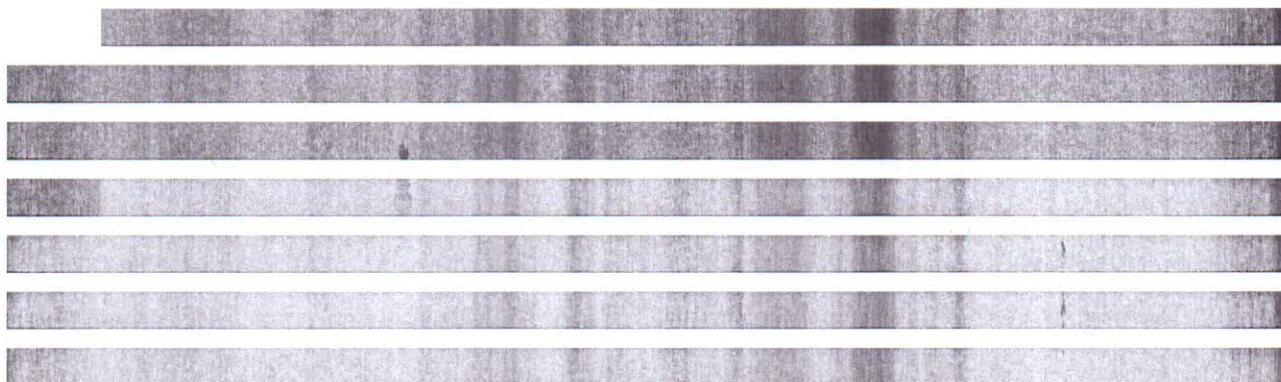
Rurka gardłowa „V”	
V1 do V9 – grubość rurki powleczonej [mm], V10 – grubość rurki kontrolnej [mm].	
V1	V10
V2	V10
V3	V10
V4	V10
V5	V10
V6	V10
V7	V10
V8	V10
V9	V10
Statystyka pomiarów	
V1	V10
V2	V10
V3	V10
V4	V10
V5	V10
V6	V10
V7	V10
V8	V10
V9	V10

Rurka gardłowa „V”

V1 do V9 – grubość rurki powleczonej [mm], V10 – grubość rurki kontrolnej [mm].

Statystyka pomiarów

Rycina 31. Ilustracja średnich różnic w przyrostach grubości ściany „rurek gardłowych” próby kontrolnej i próby badanej (rg"0"-grubość rurki gardłowej kontrolnej, NSL, JAT, ICP – grubości rurek gardłowych dla badanych wyrobów medycznych)



6. Wnioski

1. Badane doustne wyroby medyczne w postaci lizaków, tabletek do ssania i pastylek do ssania, po odtworzeniu modelowej dezintegracji w środowisku sztucznej śliny, wykazują sobie właściwe, zależne od technologii produktów zwiększenie lepkości strukturalnej, dzięki zawartości w składzie technologicznym różnych substancji dodatkowych pochodnych m.in. polisacharydów, cukrów prostych i ich pochodnych.
2. Wysoka lepkość strukturalna wyrobów medycznych NSL, JAT oraz ICP, choć zróżnicowana charakterystycznie dla każdego wyrobu jest cechą, która decyduje o zdolnościach adhezyjnych do błon w modelowym układzie „rurek gardłowych” w warunkach *in vitro*, ale również w warunkach fizjologicznych *in vivo*.
3. Badanie utraty lotnych składowych wyrobów medycznych NSL, JAT, ICP wykazało na znikomą obecność fazy lotnej w strukturze formy wyrobów medycznych, co wskazuje na wysoką trwałość technologiczną produktów oraz stabilność lepkościową zależną tylko od fizjologii śliny pacjenta.
4. Wszystkie badane wyroby medyczne wykazują zdolność do mechanicznego powlekania błon, co wykazano na przykładzie modelowych „rurek gardłowych” różnych typów. Powleczenie jest stabilne, daje się oznaczyć grawimetrycznie, natomiast po stabilizacji w KBC, można oszacować również grubość powleczenia wyrobem medycznym wewnętrznej strony membran tworzących modelowe „rurki gardłowe”
5. Obecność warstwy każdego wyrobu medycznego na membranie potwierdzają wartości średnie przyrostu masy i grubości ściany rurki gardłowej. Badania modelowe *in vitro* wskazują na wystąpienie zjawiska powlekania mechanicznego wyrobami medycznymi fizjologicznych błon biologicznych, szczególnie ze względu na ich niejednorodną strukturę oraz zaburzenia anatomiczno-funkcjonalne występujące w schorzeniach zapalnych górnych

dróg oddechowych przebiegających z kaszlem i wysuszeniem błon śluzowych.

6. Ze względu na fakt, że działanie wyrobów medycznych: NSL, JAT, ICP wynika z ich właściwości powlekających błonę śluzową powyższe wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że wyroby te 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, 06-07/2014