

Broszura Urolon™



broszura urolon™

AQLANE MEDICAL™

AQLANE Medical™ jest prywatną firmą produkującą wyroby medyczne z siedzibą w Utrechcie, w Holandii, która koncentruje się na dostarczaniu nowych, bioresorbowalnych rozwiązań medycznych, bezpiecznych i skutecznych w leczeniu zaburzeń oddawania moczu.

Nasze doświadczenie i wiedza to bioresorbowalne polimery i żele oraz ich związek z bezpieczeństwem i skutecznością wyrobów medycznych. Bioresorbowalne polimery medyczne są bardzo atrakcyjne ze względu na łatwość bioresorpcji poprzez hydrolizę wiązań estrowych i nietoksyczne produkty bioresorpcji, które są resorbowane przez zwykłe szlaki metaboliczne i są bez trudu wydalane. Takie polimery są stosowane od kilkudziesięciu lat w różnych komercyjnych wyrobach medycznych zatwierdzonych przez FDA i CE. Składniki żelowe, takie jak karboksymetyloceluloza, są dobrze znanymi środkami wiążącymi o wyjątkowej elastyczności i lepkości. Nasza podstawowa strategia polega na wykorzystaniu Urolon™, nowatorskiego bioresorbowalnego wypełniacza cewki moczowej w leczeniu łagodnego i umiarkowanego wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM).

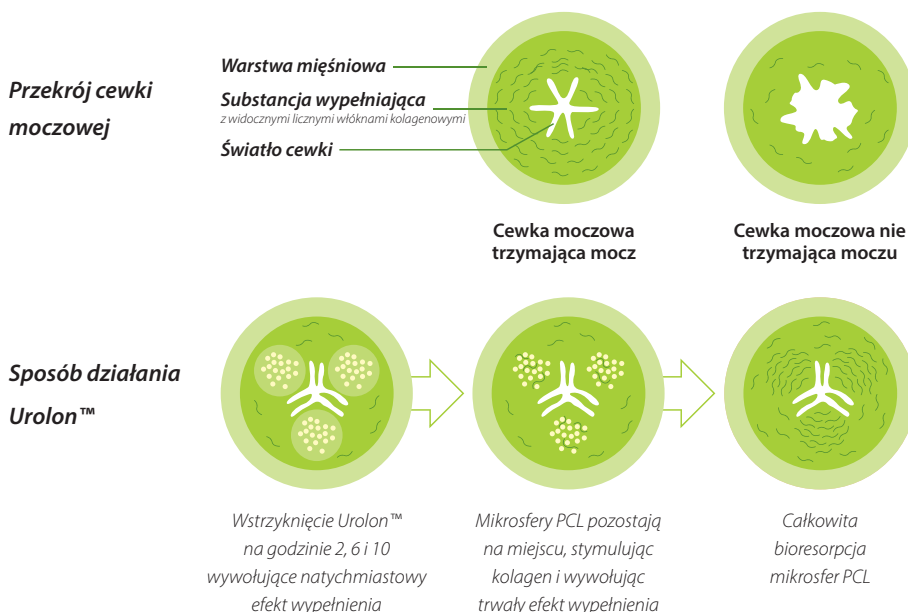
BIORESORBOWALNA SUBSTANCJA WYPEŁNIAJĄCA CEWKĘ MOCZOWĄ; UROLON™

Urolon™, minimalnie inwazyjny zabieg, wstrzykiwany przezcewkowo do podśluzówki cewki moczowej w celu zwiększenia oporności cewki moczowej. Wstępne dane z trwającego wieloosrodkowego badania klinicznego pokazują, że Urolon™ jest bezpiecznym i skutecznym zabiegiem dla kobiet cierpiących na łagodne do umiarkowanego wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM¹). Urolon™ posiada właściwości stymulacji kolagenu (neokolagenezy)^{2,3}. Warto zauważyć, że głównym składnikiem ściany podcewkowej jest włóknista tkanka łączna. Kolagen typu I, III i VI to dominujące składniki tej tkanki łącznej⁴. Kobiety z WNM mają zmieniony metabolizm tkanki łącznej⁵⁻⁷, co powoduje zmniejszenie zawartości kolagenu. Dzięki kontrolowanej reakcji tkanki na ciało obce po iniekcji Urolon™ stymuluje produkcję kolagenu własnego w organizmie (głównie typu I) poprzez proces neokolagenezy, zastępując kolagen utracony w okolicach cewki moczowej u pacjentów z WNM oraz przywracając funkcję zwieracza, zwiększając koaptację cewki moczowej i poprawę oporów wylotowych.

Urolon™ jest niepirogennym, całkowicie bioresorbowalnym i niepermanentnym implantem, którego głównym składnikiem są mikrosfery z syntetycznego polikaprolaktonu (PCL) zawieszone w nośniku żelowym buforowanej fosforanem soli fizjologicznej (PBS), gliceryny i karboksymetylocelulozy (CMC). PCL jest dobrze znanym, całkowicie bioresorbowalnym, miękkim polimerem medycznym i od kilku dekad jest używany w wielu zatwierdzonych bioresorbowalnych produktach, oznaczonych znakiem CE i zatwierdzonych przez US FDA i wykazał się doskonałym profilem bezpieczeństwa. Urolon™ ulega bioresorpcji poprzez hydrolizę. W rezultacie powstają nietoksyczne produkty bioresorpcji, które są resorbowane przez zwykłe szlaki metaboliczne i w pełni wydalane z organizmu⁸⁻¹¹. Te unikalne cechy i skład produktu Urolon™ sprawiają, że jest on idealnym kandydatem do minimalnie inwazyjnego leczenia WNM.

Rys. 1 przedstawia sposób działania produktu Urolon™; po wstrzyknięciu nośnik żelowy CMC, z równomiernie rozmieszczonymi mikrosferami PCL, wywołuje natychmiastowy efekt wypełnienia. Po iniekcji żelowy nośnik jest stopniowo bioresorbowany, podczas gdy mikrosfery PCL wywołują kontrolowaną reakcję na ciało obce. Mikrosfery PCL zapewniają niezbędną

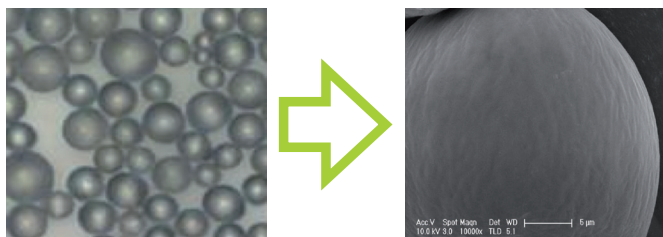
Rys. 1: Sposób działania Urolon™



objętość by cewka moczowa zachowała odporność w okresach zwiększonego ciśnienia w jamie brzusznej. Z czasem mikrosfery PCL są całkowicie bioresorbowane i wydalone z organizmu. To właśnie całkowita bioresorpcja mikrosfer PCL sprawia, że Urolon™ jest atrakcyjną opcją leczenia WNM.

BIOZGODNOŚĆ

Według Laeschke optymalna biozgodność implantów osiągana jest dzięki gładkim, okrągłym i regularnym mikrosferom¹². Mikrosfery PCL znajdujące się w Urolon™ są gładkie, okrągłe i regularne (Rys. 2a i 2b).



Rysunki 2a i 2b: Lekka i skaningowa mikrografia elektronowa (SEM) gładkich okrągłych mikrosfer PCL

Wysoka biozgodność, bezpieczeństwo i skuteczność zostały udowodnione dla estetycznego odpowiednika Urolon™^{13,14}. Podobnej wysokiej biozgodności, bezpieczeństwa i skuteczności oczekuje się zatem od Urolon™ przy jego zastosowaniu jako

wypełniacza cewki moczowej. Dane przedkliniczne, w których mikrosfery PCL (w nośniku żelowym Pluronic F127) zostały obciążone czynnikami wzrostu i wstrzyknięte w okolice cewki moczowej szczurów, wykazują wysoki profil zgodności biologicznej mikrosfer PCL w tkance cewki moczowej¹⁵⁻¹⁷.

Chociaż biozgodność urządzeń opartych na PCL i CMC została obszernie opisana w literaturze, NAMSA, laboratorium GLP, Medical Animals Laboratory i Wydział Medycyny Weterynaryjnej w Utrechcie, Holandia¹⁸ przeprowadziły dodatkowe testy biozgodności.

Zgodnie ze zharmonizowaną normą ISO10993-1 do oceny bezpieczeństwa biologicznego wyrobu Urolon™ zastosowanie mają następujące klasyfikacje:

- Degradowalne urządzenie medyczne w formie implantu
- Kontakt z tkanką/kością/krwią
- Brany pod uwagę jest czas kontaktu dłuższy niż 30 dni
- Czas resorpcji zależy od pożądanej skuteczności urządzenia

Biorąc pod uwagę zamierzony cel oraz charakterystykę wyrobu Urolon™, zgodnie z ISO10993-1, *Tabela 1* przedstawia biozgodność Urolon™ w odniesieniu do wymogów bezpieczeństwa biologicznego¹⁸.

Tabela 1: Biozgodność Urolon™	
Wymogi ISO10993 (GLP)	Wyniki/Komentarze
Cytotoksyczność	Nie cytotoksyczny. Test in vitro - artykuł wykorzystujący wyciągi.
Uczulenie	Brak uczulenia typu I u świnek morskich (brak znaczącego uczulenia typu IV).
Podrażnienie/reakcja skórna	Wstrzyknięcia skórne u królików. Brak znaczącego podrażnienia (podobnie do innych wypełniaczy skóry).
Ostra toksyczność ustrojowa	Wstrzyknięcia śródtrzewnowe u myszy. Brak dowodów znaczącej toksyczności ustrojowej lub śmiertelności.
Toksyczność podostra / subchroniczna	Wstrzyknięcia śródtrzewnowe u szczurów. Miejscowa reakcja na ciało obce spowodowana powolnym rozpadem urządzenia. Brak dowodów toksyczności ogólnoustrojowej.
Genotoksyczność	Niemutagenna (Ames / test mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych) in vitro.
Tolerancja miejscowa i podrażnienie skórne (krótkoterminowe)	Wstrzyknięcie skórne u królików (2 tyg.), Brak znaczącego podrażnienia (podobnie do innych wypełniaczy skóry), normalne objawy reakcji tkanki na ciało obce w wyniku degradacji urządzenia. Brak dowodów na aktywność migracyjną materiału w miejscu iniekcji, jak również w badanych narządach. Wyniki analiz chemii i hematologii klinicznej nie wykazują żadnych skutków wywołanych możliwą aktywnością migracyjną produktu.
Tolerancja miejscowa (długoterminowa)	Wstrzyknięcia skórne u królików (7 i 21 miesięcy). Normalna reakcja miejscowa na ciało obce. Zgodnie z literaturą na temat materiałów degradowalnych. Miejscowe depozyty kolagenu typu I i III. Brak dowodów na aktywność migracyjną materiału w miejscu iniekcji, jak również w badanych narządach. Wyniki analiz chemii klinicznej i hematologii nie wykazują żadnych skutków wywołanych możliwą aktywnością migracyjną produktu.
Toksyczność przewlekła	Wstrzyknięcia skórne u królików. Brak ogólnoustrojowych zmian patologicznych, brak dodatkowych dowodów toksyczności narządów, brak dowodów na ogólną toksyczność.
Biodegradacja	Zachowanie degradacji, produkty degradacji i interakcje oraz kinetyka degradacji nie powodują potencjalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
Pirogenność	Wstrzyknięcie dożylnie u królików. Niepirogenny.

WYSIŁKOWE NIETRZYMANIE MOCZU (WNM) A UROLON™

Jak wspomniano wcześniej, głównym składnikiem ściany podcewkowej jest włóknista tkanka łączna. Kolagen typu I, III i VI jest głównym składnikiem tej tkanki łącznej⁴. Ponieważ kobiety z WNM mają zmieniony metabolizm tkanki łącznej⁵⁻⁷ (często powodujący zmniejszoną zawartość kolagenu), Urolon™ jest w stanie zastąpić kolagen utracony w okolicach cewki moczowej u kobiet z WNM, przywracając funkcję zwieracza poprzez zwiększenie oporu wylotowego. Ponadto, spodziewane właściwości biostymulujące produktu Urolon™ w tkance cewki moczowej mają znaczenie w stosunku do ograniczonej długowieczności innych nietrwałych substancji wypełniających ze względu na ich szybką biodegradację. Dodatkowo bioresorbowalne właściwości Urolon™ mają nadrzędne znaczenie w zakresie bezpieczeństwa.

Jakość nowo powstałego kolagenu i biozgodność stymulatora na bazie cząsteczek zależy od kilku cech wskazanych w tabeli 2^{12,19,20,21}. Urolon™ został specjalnie zaprojektowany, aby spełnić te optymalne cechy. Zdolność stymulacji neokolagenezy została udowodniona dla estetycznego odpowiednika Urolon™ zarówno w tkance zwierzęcej jak i ludzkiej^{2,3}.

Tabela 2: Cechy, które wpływają na biozgodność oraz jakość nowego kolagenu przez wstrzykiwany stymulator na bazie cząstek

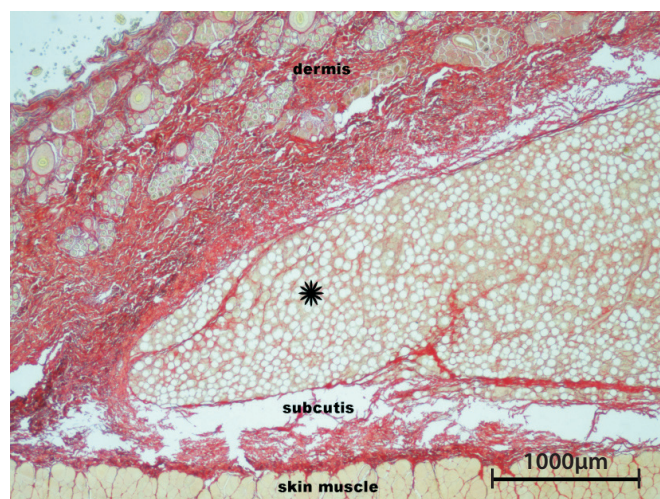
• Rozmiar mikrosfer
• Kształt mikrosfer
• Gładkość / szorstkość powierzchni
• Objętość cząsteczek
• Jednorodność mikrosfer w żelu
• Lepkość i elastyczność żelu
• Czas resorpcji nośnika żelowego
• Rozkład wielkości cząstek
• Proces bioresorpcji

ANALIZA TKANEK ZWIERZĘCYCH

W badaniu przeprowadzonym przez Nicolau i inni, estetyczny odpowiednik Urolon™ został wstrzyknięty do miękkiej tkanki królika³. Tkanka została przeanalizowana po zastosowaniu picrosirius red (PSR), specjalnego barwnika kolagenu typu I i typu III^{22,23}. Niespolaryzowany PSR jest specyficzny dla kolagenu, który zabarwia się na czerwono. Spolaryzowane, duże włókna kolagenowe, takie jak typ I, wykazują dwójłomność w kolorze od żółtego do pomarańczowego, podczas gdy mniejsze włókna kolagenu, takie jak typ III, wykazują dwójłomność zieloną.

Dziewięć miesięcy po wstrzyknięciu

Rys. 3 przedstawia przeglądową fotomikrografię światłem niespolaryzowanym tkanki królika 9 miesięcy po wstrzyknięciu. Zabarczenie w kolorze czerwonym potwierdza tworzenie się nowego kolagenu wokół mikrosfer PCL, co zaowocowało wysokiej jakości rusztowaniem kolagenowym utrzymującym mikrosfery PCL. Mikrosfery PCL są nadal rozmieszczone równomiernie i nie stwierdzono migracji ani enkapsulacji wokół implantu.



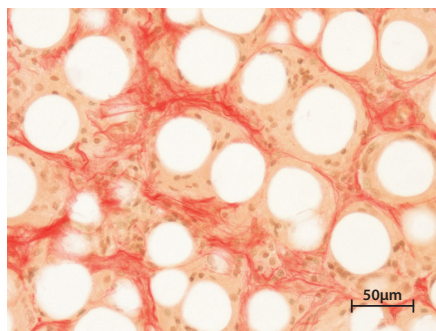
Rys. 3: Fotomikrografia tkanki barwionej PSR 9 miesięcy po wstrzyknięciu estetycznego odpowiednika Urolon™ przy zastosowaniu światła niespolaryzowanego. Widoczne jest równomierne rozmieszczenie mikrosfer PCL i ich osadzenie w rusztowaniu kolagenowym(*).

Rysunki 4a i 4b przedstawiają bardziej szczegółowy obraz tej samej tkanki po wstrzyknięciu. 9 miesięcy po wstrzyknięciu mikrosfery mają nadal kształt kulisty i są nienaruszone na tym etapie procesu resorpcji. Fotomikrografia barwienia PSR w świetle niespolaryzowanym próbki histologicznej potwierdzała odkładanie się kolagenu (Rys. 4a). Barwienie PSR w świetle spolaryzowanym (Rys. 4b) ujawniło obecność zarówno dwójłomności pomarańczowo-czerwonej jak i zielonej, wskazując odkładanie się włókien kolagenowych typu I i typu III, potwierdzając neokolagogenezę. Mikrosfery PCL są zakotwiczone w nowym wysokiej jakości rusztowaniu kolagenowym.

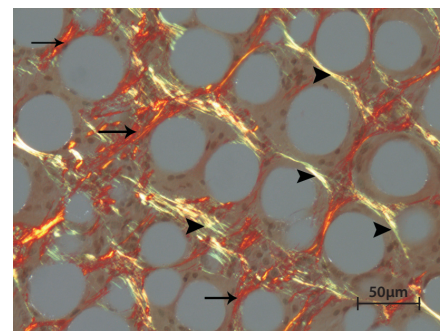
Dwadzieścia jeden miesięcy po wstrzyknięciu

Rysunki 5a i 5b przedstawiają fotomikrograficzny przegląd tkanki, do której wstrzyknięto estetyczny odpowiednik Urolon™ 21 miesięcy po wstrzyknięciu, ze światłem niespolaryzowanym (Rys. 5a) i światłem spolaryzowanym (Rys. 5b). Mikrosfery są nadal obecne i osadzone w rusztowaniu kolagenowym. Barwienie PSR w świetle spolaryzowanym wykazuje obecność pomarańczowo-czerwonej dwójłomności ujawniającej obecność włókien kolagenu typu I (Rys. 5b).

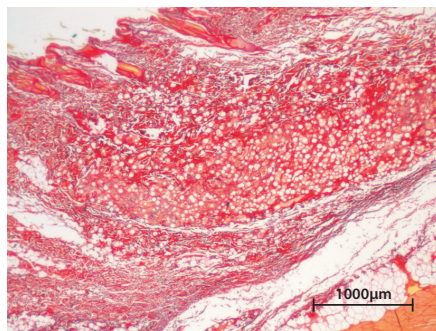
Bardziej szczegółowe fotomikrografie tego samego obszaru tkanki zostały pokazane na Rys. 6a i 6b ze światłem niespolaryzowanym (Rys. 6a) i światłem spolaryzowanym (Rys. 6b). Widoczne jest wyraźne pomarańczowo-czerwone dwójłomne barwienie (Rys. 6b), co wskazuje na obecność głównie dużych włókien kolagenowych typu I, co oznacza, że, zgodnie z oczekiwaniami, z czasem zawartość kolagenu typu III spada i jest zastępowana przez ważniejszy i większy kolagen typu I.



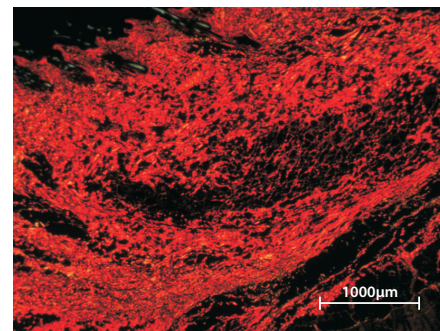
Rys. 4a: Fotomikrografia tkanki barwionej PSR 9 miesięcy po wstrzyknięciu estetycznego odpowiednika Urolon™ przy zastosowaniu światła niespolaryzowanego. Przedstawia nowo utworzone rusztowanie kolagenowe.



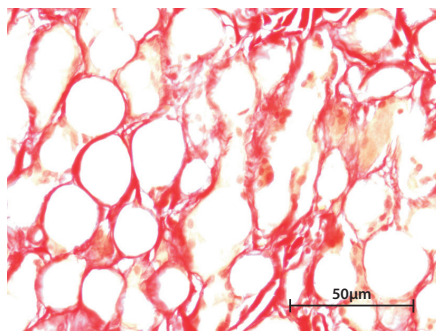
Rys. 4b: Przy zastosowaniu światła spolaryzowanego. Rysunek przedstawia typową dwójłomność pomarańczowo-czerwoną i zieloną, z czerwonym kolagenem typu I (strzałki) i zielonym kolagenem typu III (groty strzałek).



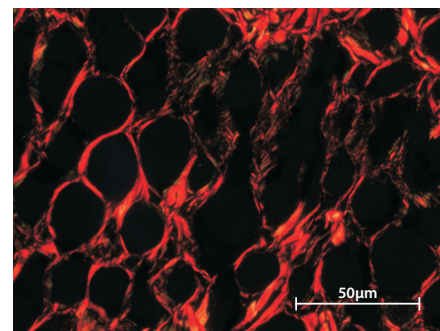
Rys. 5a: Fotomikrografia próbki histologicznej barwionej PSR 21 miesięcy po wstrzyknięciu estetycznego odpowiednika Urolon™ przy zastosowaniu światła niespolaryzowanego. Czerwone zabarwienie potwierdza tworzenie się kolagenu.



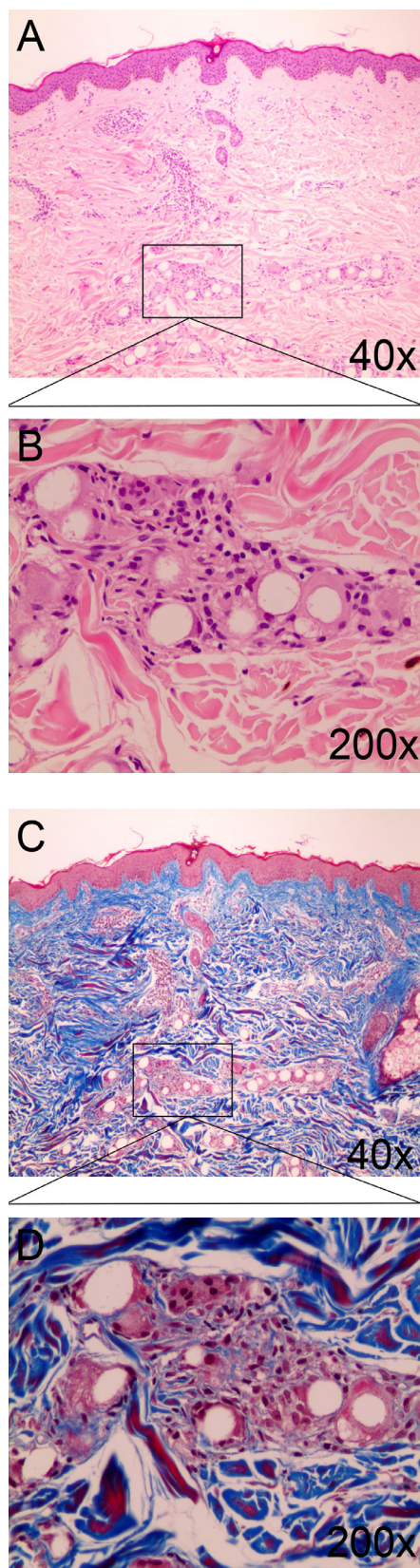
Rys. 5b: Przy zastosowaniu światła spolaryzowanego. Czerwone zabarwienie wskazuje na obecność włókien kolagenu typu I.



Rys. 6a: Czerwone zabarwienie potwierdza obecność kolagenu.



Rys. 6b: Czerwone zabarwienie wskazuje na obecność włókien kolagenu typu I.



Rys. 7: Obrazy mikroskopowe (13 miesięcy po wstrzyknięciu) przedstawiają mikrosfery PCL otoczone depozytem kolagenowym oraz łagodną reakcją fibroblastyczną i histiocytarną tkanek. Barwniki to H&E (A i B) i trichrom Massona (C i D).

ANALIZA TKANEK LUDZKICH

Wyniki z powyższego badania z zastosowaniem estetycznego odpowiednika Urolon™ wykazały indukowaną neokolagenezę, co zaskutkowało wysokiej jakości rusztowaniem kolagenowym utrzymującym mikrosfery PCL w miękkiej tkance królika. Podobne badanie przeprowadzone przez Kim i inni dostarczyło dowodów potwierdzających neokolagenezę indukowaną estetycznym odpowiednikiem Urolon™ w ludzkiej tkance miękkiej².

Analiza histologiczna wraz z biopsjami u ludzi uzyskanymi 13 miesięcy po wstrzyknięciu wykazała, że cząstki PCL wyglądające jak idealnie gładkie, okrągłe, białe kulki o średniej wielkości około 30-40 mikronów były rozmieszczone głównie w warstwie śródskórnej (Rys. 7). Ponadto, barwienie hematoxyliną i eozyną (H&E) (Rys. 7a i 7b) oraz trichrom Massona (Rys. 7c i 7d) ujawniło odkładanie się kolagenu wokół sfer PCL, w tym obecność niektórych histiocytów.

Przedstawione dane pokazują właściwości biozgodności i biostymulujące estetycznego odpowiednika urządzenia Urolon™ w tkance miękkiej zwierząt i ludzi. Analiza histologiczna wykazała, że mikrosfery PCL powodują tworzenie się nowego kolagenu, a dzięki optymalnej biozgodności mikrosfer PCL powstaje wysokiej jakości rusztowanie nowego kolagenu. Mikrosfery PCL są nadal obecne 9 i 21 miesięcy po wstrzyknięciu. Mikrosfery mają nadal kształt kulisty i są równomiernie rozmieszczone w tkance, bez oznak migracji czy enkapsulacji. Ponadto, 21 miesięcy po wstrzyknięciu mikrosfery PCL są osadzone w rusztowaniu kolagenowym, głównie z włókien kolagenowych typu I. Kolagen typu III został zastąpiony przez większy kolagen typu I, zgodnie z normalnym fizjologicznym procesem gojenia ran. Analiza tkanek ludzkich potwierdza wyniki badania tkanki miękkiej zwierząt, w którym stwierdzono, że 13 miesięcy po wstrzyknięciu estetycznego odpowiednika Urolon™, została wywołana neokolagenezą po wstrzyknięciu do ludzkiej tkanki miękkiej. Podczas gdy poprzednie badania przeprowadzono w tkance podskórnej, rozpoczęto badania na zwierzętach, aby potwierdzić biostymulujące właściwości Urolon™ i jego zdolność do indukowania neokolagenezы.

PODSUMOWANIE

Urolon™ jest bioresorbowalną substancją wypełniającą cewkę moczową przeznaczoną do leczenia WNM, która spełnia zalecane funkcje wymagane dla idealnego zabiegu WNM²⁴. Podstawą tych cech jest silny profil biozgodności i optymalne właściwości wymagane do działania jako wypełniacz na bazie cząstek. Unikalne właściwości, bioresorpcja i skład Urolon™ sprawiają, że jest to idealny kandydat do minimalnie inwazyjnego leczenia łagodnego i umiarkowanego WNM u kobiet. Całkowita bioresorpcja Urolon™ to ogromna zaleta wobec materiałów trwałych, która dodaje wartości jego profilowi bezpieczeństwa.



Aesthetic Concept
ul. Hanki Czaki 2/69
01-588 Warszawa • Polska

T +48 22 415 67 92
+48 668 040 694
W www.aestheticconcept.com.pl

Więcej informacji na
Urolon™ można znaleźć
na urolon.com, urolon.pl

