

## NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu : **Ocena biokompatybilności i efektów tkankowych samorozprężalnych, biodegradowalnych, polimerowych stentów naczyniowych uwalniających leki na modelu eksperymentalnym**

2. Czas trwania projektu od 30.08.2017 do 30.08.2022 ( 5 LAT)

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) stent wieńcowy, stent obwodowy, stent uwalniający lek;

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) B

A. Badania podstawowe

**B. Badania translacyjne lub stosowane**

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego

H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych

## 5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Należy określić cel naukowy lub edukacyjny doświadczenia, w tym przewidywane szkody, jakie może ono spowodować u wykorzystywanych zwierząt, i korzyści, jakie przyniesie ono dla rozwoju nauki i dydaktyki. Maksymalnie 250 słów, tekst musi być zrozumiały dla niespecjalisty.

Proponujemy badanie, którego celem jest wytworzenie działającego modelu bioresorbowalnego samorozprężającego i samodopasowującego się pod wpływem temperatury stentu wewnątrznaczyniowego, uwalniającego jednocześnie lek zapobiegający restenozie innowacyjną techniką mikrowtrysku, oraz sprawdzenie jego przydatności i zachowania leczniczego w badaniach przedklinicznych na modelu restenozy świni domowej. W wypadku uzyskania pozytywnej oceny wytworzonego prototypu kolejnym etapem będzie wprowadzenie stentu do badań klinicznych. Zespół naukowców Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN jest twórcą nowego rozwiązania

pozwalającego otrzymać szeroką gamę termoplastycznych kopolimerów bioresorbowalnych z pamięcią kształtu, o bardzo dobrych własnościach mechanicznych i temperaturze indukującej powrót z kształtu tymczasowego do permanentnego bliskiej temperatury ciała. Wybrane terpolimery już znalazły zastosowanie w formowaniu stentów tchawiczych dla dzieci. Wykazano biogodność użytego materiału polimerowego w badaniach in vitro i in vivo oraz opracowano metodę otrzymywania stentów na drodze obróbki termoplastycznej, poprzez wtrysk otrzymywano polimerowy cienkościenny cylinder, a następnie za pomocą techniki laserowej tworzą jego konstrukcję. Opracowano metody sterylizacji otrzymywanych stentów, programowania kształtu tymczasowego oraz systemu ich implantacji i rozprężania. Na realizację powyższego badania został przyznany grant naukowy.

**Badanie zostanie przeprowadzone w trzech etapach, włączonych odpowiednio do Procedury 1 lub 2:**

**Procedura 1 – podstawowa ocena działania systemu dostarczającego i badanych stentów - procedura terminalna – zwierzęta zostaną poddane eutanazji natychmiast po zakończeniu procedury**

etap 1: (10 świń) – testowana będzie skuteczność działania systemu dostarczającego i bezpieczeństwo stosowania, jak również możliwość dostarczenia stentu, widzialność w skopii, łatwość i bezpieczeństwo implantacji.

**Procedura 2 – ocena farmakokinetyki, biodegradacji, biokompatybilności i efektów tkankowych - obserwacja krótko i długoterminowa**

etap 2: ocena biodegradacji polimeru oraz farmakokinetyki uwalnianego leku - sirolimusa w następujących punktach czasowych: po 3, 7, 28, 56, 90, 180 dni – po sześć zwierząt na punkt czasowy (łącznie 36 zwierząt).

etap 3: ocena bezpieczeństwa, właściwości mechanicznych, biokompatybilności stentów – ocena po 28, 90 i 180 dniach z udziałem grupy kontrolnej i referencyjnej, po sześć zwierząt na punkt czasowy (łącznie 18 zwierząt).

**Razem w całym badaniu wykorzystane zostaną 64 świnię.**

## 6.LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Do badania włączone zostaną 64 zwierząt gatunku świnia rasy polska biała zwisloucha.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

W trakcie całego zabiegu zwierzęta będą poddane znieczuleniu ogólnemu z podaniem silnych środków

### **Udoskonalenie**

Doświadczenie zespołu Pracowni Doświadczalnej w Kostkowicach pozwoliło na opracowanie optymalnego modelu prowadzenia badań, który oparty jest na minimalnym odczuwaniu stresu i bólu przez zwierzęta. W pierwszej kolejności należy wspomnieć, że zwierzęta poddawane wstępnej premedykacji nie są fizycznie krępowane celem podania leków. Lekarz weterynarii w najmniej inwazyjny sposób premedykuje zwierzę i dopiero po stwierdzeniu odpowiedniego stopnia nieświadomości zwierzęcia przystępuje do dalszych czynności.

Bez względu na wysokie koszty użycia izofluranu do znieczulenia zwierząt jest on rutynowo stosowany w trakcie prowadzonych badań. Gwarantuje on całkowite znieczulenie i ograniczenie odczuwanego bólu do zera w trakcie poszczególnych czynności, ale także niezwykle szybkie odzyskanie przytomności przez zwierzę i powrót do kojca.

Należy podkreślić, że jako jedna z nielicznych jednostek doświadczalnych na świecie Pracownia w Kostkowicach posiada 24 godzinny nadzór nad zwierzętami. Dzięki temu jakiekolwiek zaobserwowane objawy bólu, dyskomfortu czy stresu są rejestrowane i podjęte zostają odpowiednie kroki zapobiegające. Wszystkie wymienione powyżej czynności zapewniają zwierzętom odpowiedni komfort życia w trakcie trwania procedury od momentu aklimatyzacji po eutanazję.

---

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na Instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

przeciwbólowych celem wyeliminowania ryzyka bólu.

### **Zastąpienie**

Na podstawie analizy baz danych medycznych (PubMed) nie udało się odnaleźć wyników pozwalających na rezygnację z planowanego badania. Przeprowadzenie opisanej we wniosku obserwacji, w której niezmiernie istotną rolę odgrywa ocena biokompatybilności, bezpieczeństwa, możliwości stosowania, a także farmakokinetyki uwalnianego leku biodegradowalnych, samodopasowujących się stentów pokrytych sirolimusem, które podlegają wpływom miejscowym takim jak ciśnienie krwi, temperatura, pH krwi oraz mechanicznemu oddziaływaniu z tkankami jest niemożliwe do przeprowadzenia w warunkach laboratoryjnych. Obecnie wykorzystywane metody in vitro są ograniczone i nie pozwalają na odtworzenie warunków anatomicznych i fizycznych panujących w naczyniach. Jest to kluczowy argument który wymusza podjęcie decyzji o wprowadzeniu do badania modelu zwierzęcego.

### **Ograniczenie**

Wśród opisanych w literaturze i dostępnych modeli zwierzęcych najbliższy człowiekowi anatomicznie jest model świni, której układ tętnic wieńcowych idealnie odzwierciedla układ tętnic wieńcowych człowieka. Żaden z pozostałych dużych modeli zwierzęcych nie pozwala na tak dokładne odzwierciedlenie technik stosowanych u pacjentów, a tym samym nie daje wiarygodnej odpowiedzi na stawiane hipotezy. Dodatkowym argumentem jest również zbliżona fizjologia tego układu u świni do człowieka.

Eksperyment ma na celu potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa działania, a także umożliwienie procedowania do kolejnej fazy badań stentów uwalniających lek, które w zamyśle mają być lepsze od istniejących i obecnie stosowanych w praktyce klinicznej. W trakcie pierwszego wykorzystania badanego stentu operator wykorzystując jedno zwierzę określi łatwość i bezpieczeństwo jego stosowania i przedstawi uwagi dotyczące możliwości usprawnienia działania, bądź samej procedury. Po uwzględnieniu uwag i wprowadzeniu poprawek zostanie przeprowadzona kolejna procedura. W związku z tak zaplanowanym harmonogramem i wykorzystaniem każdorazowo jednego zwierzęcia mamy pełną kontrolę nad koniecznością prowadzenia dalszych badań a co za tym idzie - koniecznością włączenia do badania kolejnych zwierząt.

Stosując najnowocześniejsze techniki praktyki klinicznej (aparat do znieczulenia ogólnego, nowoczesny angiograf firmy GE, OCT, IVUS, aparatura do pomiaru czynności życiowych, gazometrii, ACT) zespół przeszkolonych i doświadczonych lekarzy oraz weterynarzy przeprowadzi zabieg tak, aby uzyskać jak największą liczbę wyników przy możliwie najmniejszej, zakładanej liczbie zwierząt.