

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projekt: **Badania toksyczności ostrej i podostrej materiału szkło-jonomerowego przeznaczonego do zastosowania w otolithurgii – badania w oparciu o normę PN-EN ISO 10993-11:2009**
2. Czas trwania projektu **01.06.2017 – 30.12.2017.**
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **biomateriał, cement szkło-jonomerowy, otolithurgia, rekonstrukcja kosteczek słuchowych**
4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): **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**

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.

Celem wnioskowanego doświadczenia jest aktualizacja badań biozgodności materiału szkło-jonomerowego do stosowania w otolithurgii zgodnie z normami: PN-EN ISO 10993-1 oraz PN-EN ISO 14971, w zakresie toksyczności ostrej i podostrej.

Badania toksyczności

Instytut Ceramiki i Materiałów Budowlanych (ICiMB) jest od roku 2012 wytwórcą materiału szkło-jonomerowego dla otolithurgii, zarejestrowanym w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W bieżącym roku kończy się Certyfikat WE (1434-MDD-7/2016) wydany przez Polskie Centrum Badań i Certyfikacji S.A. na w/w materiały. Podstawowym warunkiem przedłużenia certyfikatu jest spełnienie wymagań normy PN-EN ISO 10993-1. Część poprzednich badań wykonywana była przez Zakład Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów UMW i obecnie Zakład został wyłoniony przez Instytut Ceramiki i Materiałów Budowlanych w Warszawie w drodze przetargu - zapytania ofertowego spośród innych krajowych jednostek do wykonania opisanych badań. Polskie Centrum Badań i Certyfikacji nie zgłaszało uwag do akredytacji i certyfikacji laboratoriów w myśl obecnych procedur. Zaplanowane zostały badania toksyczności podostrej i toksyczności ostrej materiału szkło-jonmerowego, które zostaną przeprowadzone zgodnie z normą PN-EN ISO 10993-1 Biologiczna ocena wyrobów medycznych - Część 11: Badania toksyczności ogólnoustrojowej.

Badania toksyczności podostrej wykonane zostaną na 16 królikach NZ po implantacji dokostnej materiału szkło-jonmerowego na okres 3 miesięcy. Zwierzęta podzielone będą na 2 grupy: grupę badaną i kontrolną. W badaniach klinicznych monitorowany będzie wpływ biomateriału na stan zdrowia królików, parametry krwi, przyrost masy ciała, zużycie paszy i inne funkcje życiowe. Po 3 miesiącach zostanie przeprowadzona szczegółowa sekcja zwierząt oraz ocena mikroskopowa wybranych tkanek i narządów wewnętrznych. Badanie toksyczności ostrej przeprowadzone będzie na 10 albinotycznych myszach szczepu Swiss obojga płci z zastosowaniem wyciągów wodnych. Roztwory badane i kontrolne zostaną wstrzyknięte dootrzewnowo w ilości 50 ml/kg b.m. Obserwacje zwierząt prowadzone będą przez 5 dni i obejmować będą zaburzenia zachowania, zahamowanie przyrostów ciała, śmiertelność.

Materiały sz-j dla otocirurgii są stosowane w kilkunastu ośrodkach w Polsce leczących wady słuchu metodami chirurgicznymi. Wiodącym ośrodkiem stosującym materiały szkło-jonmerowe jest Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie, którego zespoły pod kierunkiem, prof. dr hab. n. med. Henryka Skarżyńskiego wykonały już kilka tysięcy zabiegów z użyciem cementów i implantów sz-j, przywracających pacjentom całkowitą lub częściową funkcję słuchu. Ponieważ w opinii lekarzy materiały sz-j cechują się wysoką jakością i użytecznością w praktyce klinicznej, dyrekcja ICiMB zdecydowała o przedłużeniu produkcji i sprzedaży, a to wiąże się z koniecznością wykonania badań biozgodności z użyciem zwierząt doświadczalnych. Ponadto wykonanie powyższych badań będzie miało duże znaczenie jeżeli chodzi o bezpieczeństwo stosowanego w otocirurgii materiału. Dodatkową zaletą materiału szkło-jonmerowego z ICiMB w stosunku do innych jest jego cena (6 razy niższa od materiału angielskiego) oraz

fakt, że już był produkowany i sprzedawany w Polsce, został użyty do zabiegów kilku tysięcy pacjentów i nie było przypadku nieudanych zabiegów ze względu na właściwości materiału. Do czasu wykonania powyższych badań dystrybucja biomateriału została zawieszona.

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

mysz - 10 sztuk

królik - 16 sztuk

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam/sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

\_x\_EBSCO; \_x\_PUBMED; \_x\_Google Scholar; \_\_AGRICOLA; \_x\_ScienceDirect; \_x\_Web of Science (JCR);  
\_\_\_\_\_. Wykorzystałam/em słowa kluczowe:  
biomaterials/otosurgery/...../

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że: odnaleziono kilkaset różnych publikacji badawczych i przeglądowych, które dotyczyły głównie badań podstawowych (*in vitro*) w danym zakresie A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że: badania o charakterze wdrożeniowym są nieliczne. B. Jest bardzo mało danych dotyczących: skuteczności takiego cementu w warunkach operacyjnych. Do wiodących należy wyrób angielskiej produkcji który jest kilkakrotnie droższy od wytwarzanego przez ICiMB materiału przewidzianego we wniosku. Uzyskanie danych z wnioskowanych badań pozwoli na kontynuowanie certyfikacji i ponowne dopuszczenie cementu szkło-jonomerowego do dalszego użycia w praktyce klinicznej w otolaryngologii głównie w Klinice Laryngologicznej pod kierownictwem prof. Skarżyńskiego gdzie na podstawie wcześniejszej certyfikacji był implantowany u setek pacjentów.

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze - poszerzenie istniejącej wiedzy z zakresu oddziaływania ogólnustrojowego szkła jonomerowego stosowanego w chirurgii otolaryngologicznej. B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na sprawdzeniu bezpieczeństwa stosowania biomateriału.

**Ograniczenie** – Badania wykonane zostaną na minimalnej liczbie zwierząt. Zaplanowane zostało użycie 10 myszy i 16 królików obojga płci, tylko takiej liczby zwierząt, która zapewni statystycznie wartościowe wyniki i gwarantuje poprawność badań i pozostaje w zgodzie z normą Badania Biologiczne Wyrobów Medycznych umożliwiając kontynuację certyfikacji i dalszego stosowania sz-j jako implanty w otolaryngologii.

**Udoskonalenie.** Zwierzęta będą utrzymywane w odpowiednich klatkach, w których zastosowane zostaną nowe wymagania wynikające z dyrektywy Unijnej i ustawy regulującej wykorzystanie zwierząt dla celów edukacyjnych i naukowych. Wykonane zostaną wszystkie czynności zmierzające do zmniejszenia potencjalnego bólu i cierpienia zwierząt, poprawy dobrostanu i warunków także poprzez umieszczenie zabawiaczy. Wykonanie badań umożliwi udoskonalenie istniejących metod rekonstrukcji ubytków w obrębie kosteczek słuchowych. Zasada udoskonalenia realizowana będzie w zakresie warunków przetrzymywania zwierząt zgodnie z rozporządzeniem Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 14 grudnia 2016. Króliki powyżej 10 tyg. życia będą mieć klatki od 3500 do 5400 cm<sup>2</sup> w zależności od wagi ciała, z zapewnioną wilgotnością 55% +/- 10%, temperaturą ok. 20st. +/- 2st., wymianą powietrza 15 - 20 wymian na godzinę hałasem do 60dB.

Dla dorosłych myszy przewidziane są klatki o powierzchni podłogi 330 cm<sup>2</sup> w pomieszczeniach o temp. 22st +/- 2st

wilg.55%+/-10%, 15-20 wymian powietrza na godz. oraz hałasie do 60dB a w eksperymencie do 35dB

**Zastąpienie.** Wnioskowane badania toksyczności ostrej i podostrej in vivo poprzedzone zostały badaniami in vitro ( na hodowlach komórkowych) i badaniami in vivo ( lokalny efekt po implantacji) wykonanymi dla pierwszej certyfikacji implantu. Następnie zrealizowane były badania kliniczne i (po pozytywnej weryfikacji) implanty sz-j zostały wdrożone w praktyce klinicznej. Aktualna kontynuacja certyfikacji ( związana z utratą daty ważności) wymaga uzupełnienia o badania genotoksyczności in vitro, działania uczulającego, które już zostały zrealizowane, pozostały do wykonania wnioskowane badania toksyczności ostrej i podostrej zgodnie z Normą PN-EN ISO 10993-11:2009. Do czasu uzyskania pełnych badań dystrybucja cementu sz-j została zawieszona. Nie ma możliwości zastąpienia zwierząt wskazanych gatunków innymi. Są to zwierzęta modelowe wg przytaczanej i obowiązującej normy PN-EN ISO 10993-11:2009.