

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Porównawcze badanie farmakokinetyki dwóch liposomowych postaci preparatów chlorowodorku doksorubicyny – część eksperymentalna na zwierzętach**

2. Czas trwania projektu: **7 miesięcy**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **doksorubicyna, liposomy, farmakokinetyka, sonosome**

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.

W terapiach przeciwnowotworowych kluczową rolę odgrywają cytotoksyczność substancji czynnej oraz jej ukierunkowane dostarczanie do wybranych miejsc w organizmie. Do dziś największym problemem chemioterapii jest wysoka toksyczność poza miejscem docelowym, skutkująca groźnymi dla życia efektami ubocznymi. Najskuteczniejszym dotychczas sposobem zwiększającym okno terapeutyczne leku przy jednocześnie zmniejszonym dawkowaniu, jest wykorzystanie efektu lokalnego rozszczelnienia naczyń krwionośnych (EPR - „enhanced permeability and retention effect”) poprzez zastosowanie nanonośników leków takich jak liposomy, micelle czy nanocząsteczki (jak to ma miejsce w liposomowej postaci doksorubicyny). W tym specyfiku lek jest uwalniany w guzie nowotworowym po rozpadzie nośnika w wyniku działania zwykłych procesów metabolicznych. Uwalnianie to jest bardzo niewydajne co zmusza do stosowania dużych dawek kosztownego specyfiku. W celu rozwiązania tego problemu

prorowadzone są prace nad nośnikami doksorubicyny z zewętrznie „włączanym” uwalnianiem leku. Aby takie uwalnianie było możliwe muszą być spełnione dwa warunki; możliwość destabilizacji bariery błony lipidowej oraz możliwość dostarczenia wystarczającej ilości energii pozwalającej na taką destabilizację. Pierwsze próby stworzenia włączanego nośnika kierowanego leków opierały się głównie na efektach termicznych uzyskiwanych przez zogniskowanie fali elektromagnetycznej czy wykorzystanie ferromagnetyków jako przetworników energii pola magnetycznego.

Badane w ramach niniejszego wniosku preparaty serii SonoDox opracowano pod kątem wykorzystania fali mechanicznej (ultradźwiękowej) do kontrolowanego uwalniania leku z nośnika. Fala mechaniczna daje znacznie większe możliwości, gdyż poza efektem termicznym, umożliwia wykorzystanie efektu mechanicznej destabilizacji struktury przenoszącej lek. Stworzenie nośnika opartego o efekty mechaniczne wymagało ilościowej oceny właściwości mechanicznych zarówno błony lipidowej jak i zamkniętych we wnętrzu liposomu makromolekuł, stanowiących kontrast dla fali ultradźwiękowej.

Celem niniejszego badania jest porównanie farmakokinetyki dwóch liposomowych preparatów doksorubicyny typu SonoDox opracowanych w technologii Sonosome<sup>TM</sup>. W ramach projektu wykonana zostanie część eksperymentalna badania z udziałem zwierząt. Uzyskany materiał zostanie przekazany do dalszych analiz celem wyznaczenia parametrów farmakokinetycznych. Dane te będą podstawą do wykonania kolejnych badań służących do opracowania optymalnego protokołu kontrolowanego uwalniania leku.

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

72 samice szczura wędrownego (*Rattus norvegicus*) Wistar Cmdb: Wi; stado outbred

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

Badanie zgłoszone w ramach wniosku przeprowadzone zostanie na zwierzętach, ponieważ istotne jest aby uzyskać odpowiedź całego organizmu na podawane liposomowe postaci preparatów chlorowodorku doksorubicyny. Nie jest możliwe zrealizowanie celu projektu z wykorzystaniem metod alternatywnych. (zasada zastąpienia).

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

W projektowaniu badań uwzględniono udział minimalnej liczby zwierząt z jednoczesnym uwzględnieniem celów badań i wiarygodności uzyskanych wyników. Liczba zwierząt wykorzystanych w badaniu wynika z zastosowania standardowych metod badawczych oraz doświadczenia jednostki badawczej w przeprowadzaniu tego rodzaju badań. (zasada ograniczenia).

Zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku. Środowisko zwierząt zostanie wzbogacone, co ma na celu poprawę ich dobrostanu. W trakcie badania prowadzone będą codzienne obserwacje kliniczne zwierząt przez wykwalifikowany personel, w tym przez lekarzy weterynarii. Intensywna obserwacja zwierząt pozwoli na stałe monitorowanie ich stanu zdrowia, a w przypadku stwierdzenia u zwierzęcia oznak silnego cierpienia i bólu zastosowane zostanie postępowanie humanitarne zakończenia procedury, co uwzględnia zgłoszony projekt. W celu ograniczenia do minimum bólu, cierpienia i dystres zwierząt w badaniu uwzględniono zastosowanie znieczulenia (zasada udoskonalenia).

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.