

**REZUMAT NONTEHNIC AL PROIECTULUI**  
**EVALUAREA ACȚIUNII ANALGEZICE ȘI ANTIINFLAMATOARE A UNOR**  
**NANOSISTEME ÎNCĂRCATE CU IBUPROFEN ȘI GLICOZAMINOGLICANI**  
**PE MODEL ANIMAL**

Titlul proiectului	Evaluarea acțiunii analgezice și antiinflamatoare a unor nanosisteme încărcate cu ibuprofen și glicozaminoglicani pe model animal		
Durata proiectului	6 luni		
Cuvinte cheie (max. 5)	boli degenerative articulare, model animal, nanosisteme încărcate cu ibuprofen și glicozaminoglicani		
Scopul proiectului		DA	NU
	Cercetare de bază		
	Bioechivalență, cercetare translațională și cercetare aplicată	X	
	Utilizare regulată și producții de rutină		
	Protecția mediului înconjurător în interesul sănătății și bunăstării oamenilor și animalelor		
	Conservarea speciilor		
	Învățământ superior și instruire		
	Anchete medico-legale		
	Mentținerea coloniilor de animale modificate genetic, care nu sunt utilizate în alte proceduri		
Descrierea obiectivelor proiectului	Prezentul proiect de cercetare are drept principale obiective: dezvoltarea de noi strategii terapeutice pentru bolile inflamatorii artritice; evaluarea potențialului antiinflamator, analgezic, dar și toxicologic, al unor nanosisteme încărcate cu ibuprofen și glicozaminoglicani (glucozamina și condroitin sulfat).		
Care sunt potențialele beneficii aduse de către proiect	Cercetările din ultimul timp s-au axat pe terapii combinate sau pe dezvoltarea unor sisteme care să permită medicamentului să ajungă la un anumit nivel. Noile formulări vor conține atât ibuprofen cât și glicozaminoglicani ceea ce conduce la anumite premise teoretice de îmbunătățire a efectului farmacologic și a profilului toxicologic. Este de așteptat să se aducă		

	<p>contribuții importante la domeniul sistemelor de eliberare a medicamentelor bazate pe chitosan cu potențial de aplicare în tratamentul artritei sau a altor boli inflamatorii asociate durerii.</p>
<p>Care este specia utilizată și care este numărul preconizat de animale care va fi utilizat</p>	<p>În vederea realizării obiectivelor studiului propus este necesar lucrul pe 90 de șoareci Swiss și 95 de șobolani Wistar.</p> <p>Screeningul toxicologic privind nanosistemelor încărcate cu ibuprofen și glicozaminoglicani (glucozamina și condroitin sulfat) se va realiza prin administrare unică, serii de doze în progresie geometrică la două specii de animale mici (șoarece și șobolan) pentru determinarea DL50 subacute și acute, cu înregistrarea mortalităților și prelevarea probelor</p> <p>Pentru testarea acțiunii analgezice și antiinflamatorii se vor utiliza 3 serii de doze în progresie geometrică administrate loturilor luate în studiu: martor, nanosisteme încărcate cu ibuprofen, nanoparticule cu glucozamina, nanosisteme cu condroitin sulfat, nanoparticule cu chitosan, nanoparticule de chitosan + ibuprofen, nanoparticule de chitosan + glucozamina și nanoparticule de chitosan + condroitin sulfat. Fiecare lot va fi constituit din 4-6 animale de laborator pentru ca semnificația statistică să fie acceptabilă.</p>
<p>În contextul procedurilor realizate pe animale, care ar fi efectele adverse așteptate, gradele de severitate metodele de eutanasiu</p>	<p>În proiect se va utiliza o metodologie generală și specifică, astfel încât gradul de apariție a efectelor adverse să fie redus la minimum posibil. Cu toate acestea, având în vedere complexitatea proiectului, există riscul apariției următoarelor efecte adverse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un nivel minim de stres/anxietate poate fi cauzat înainte de obișnuirea animalelor cu mediul de testare. Obișnuirea progresivă cu echipamentele de testare. Manipulare calmă, empatică.</li> <li>- Disconfort tranzitoriu asociat căii de administrare. Nu se așteaptă efecte adverse la dozele administrate. Administrare în conformitate cu orientările privind bunele practici. Animalele vor fi observate îndeaproape în vederea identificării efectelor adverse ale substanțelor de testat.</li> <li>- Grad de deficit locomotor care ar putea cauza stres și/sau frustrare. Monitorizarea indicatorilor comportamentali de anxietate sau stres.</li> </ul>

	<p>- În eventualitatea în care vor surveni alte efecte adverse ce determină suferința animalelor, indiferent de etapa experimentului, acestea vor fi retrase și eutanasiate  Grad de severitate – moderat.  La finalul experimentului animalele vor fi eutanasiate prin dislocare cervicală și sau supradoză de anestezie, cu provocarea unei morții rapide, fără suferință fizică și psihică, conform prevederilor legale în vigoare elaborate de FELASA și UE, transpuse în legislația națională prin ANSVSA. Aceasta reprezintă o procedură standard și se va efectua în camere speciale de necropsie, separate de locul unde sunt prezente sau găzduite alte animale.</p>
<p>Aplicarea conceptului celor 3R</p>	
<p>Înlocuire – precizați de ce nu pot fi folosite metode alternative pentru obținerea unor rezultate științifice satisfăcătoare</p>	<p>În vederea realizării obiectivelor studiului este necesară utilizarea animalelor de laborator, întrucât metodele <i>in vitro</i> nu au aceeași semnificație, nu furnizează date despre toxicitatea substanțelor și nu dau date foarte clare despre dimensiunea efectului urmărit.  În momentul administrării unei substanțe, mai ales pe cale orală, aceasta întâlnește o serie de bariere greu de reprodus <i>in vitro</i> (de exemplu, este dificil de mimat absorbția intestinală <i>in vitro</i>). Medicamentele <i>in vitro</i> se confruntă cu un sistem static, dar <i>in vivo</i> sunt supuse unei condiții foarte dinamice în care absorbția, distribuția, metabolismul și excreția se schimbă în timp.  De asemenea, celulele sau culturile de țesuturi nu pot imita complexitatea unui organism viu, în care celulele sunt reunite în organe, sub influență diverselor sisteme.  Trebuie precizat și faptul că speciile de animale folosite pentru testele preclinice au multe caracteristici similare omului, cum ar fi prezența organelor similare: creier, pulmon, inimă, ficat etc., funcții similare precum circulația, configurarea hormonală, sistemul nervos periferic, funcțiile imunologice.  Organizarea genomică este comună, deși prezintă grade diferite de complexitate, proteinele animale fiind, în majoritatea cazurilor, omoloage pentru om, iar procesele metabolice sunt similare. Toate aceste considerente implică faptul că, în timp ce celulele sau culturile de țesuturi sunt utile pentru studierea activității medicamentelor, acestea sunt complementare, nu alternative, studiilor <i>in vivo</i>. Astfel, utilizarea animalelor</p>

	<p>de laborator devine o necesitate pentru validitatea rezultatelor. Totodată, modelul animal oferă o cunoaștere inestimabilă a proceselor biologice implicate în osteoartrită, fiind etapa premergătoare testelor clinice. De asemenea, după finalizarea studiului, animalele vor fi sacrificate în vederea evaluării macroscopice și microscopice a leziunilor degenerative articulare (prin tehnici de histologie).</p>
<p>Reducere – Cum vă asigurați ca numărul de animale implicate va fi minim.</p>	<p>Vom încerca să minimizăm numărul de animale necesar experimentului prin utilizarea aceluiași lot, pentru determinarea mai multor caracteristici - aceiași șoareci/șobolani vor fi evaluați pentru toate testele. Nu vor fi utilizate loturi separate pentru fiecare test.</p> <p>Numărul a fost ales în acord cu studii biostatistice care au arătat că un număr minim de animale este necesar astfel, încât testele statistice să fie aplicabile, iar analiza statistică să aibă putere semnificativă.</p>
<p>Îmbunătățirea metodelor de creștere, adăpostire, îngrijire și utilizare a animalelor în proceduri. Explicați alegerea speciei și de ce modelul animal ales este cel mai potrivit. Explicați măsurile generale luate pentru a reduce răul produs animalelor.</p>	<p>Adăpostire în sisteme IVC și practici de creștere adaptate pentru a reduce la minimum riscul de contaminare. Creșterea și îngrijirea vor fi revizuite în cazul în care se observă semne de suferință, agresiune sau comportamente anormale (comportament antisocial, scărpinare/mușcare a unei zone până la apariția excoriațiilor, expresiei faciale asociate cu durerea, comportamente anormale, variații în obiceiurile alimentare sau hidrice). Dacă pe parcursul experimentelor cronice apar semne de durere/disconfort la mai mult de 10% din animalele, protocolul va fi reajustat astfel încât să se minimalizeze acest fenomen.</p> <p>S-au ales aceste specii (șoarece/șobolan) având în vedere similaritatea genomului cu genomul uman, dimensiunile reduse, îngrijirea zilnică este relativ simplă și mai ieftină, comparativ cu alte specii. Nu în ultimul rând, având în vedere că șoarecii și șobolanii au fost utilizați pe scara largă în cercetare, biologia și genetica acestora este foarte bine cunoscută, având la dispoziție o multitudine de metode și tehnici pentru studiul lor.</p>