

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Ocena interakcji międzylekowych: sorafenibu i tapentadolu u szczurów

2. Czas trwania projektu: od 01.08.2018 do 01.12.2020

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): sorafenib, tapentadol, glukuronid tapentadolu, interakcja lek-lek

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): B. „Badania translacyjne lub stosowane” (Badania stosowane); niewymagane przepisami w zakresie toksykologii i ekotoksykologii.

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 doświadczenia jest określenie wpływu sorafenibu na parametry farmakokinetyczne (PK) tapentadolu oraz glukuronidu tapentadolu w badanych grupach, a także ocena wpływu tapentadolu na farmakokinetykę sorafenibu oraz N-tlenku sorafenibu.

Przewlekły ból występuje u 52% pacjentów z chorobą nowotworową oraz u 64% chorych w jej zaawansowanym stadium. Istotnie obniża jakość życia chorych, prowadzi do pojawienia się lub nasilenia zaburzeń lękowych, depresyjnych i psychotycznych. Jednym z najnowszych leków należących do opioidowych leków przeciwbólowych jest tapentadol. Lek jest stosowany w bólu nowotworowym oraz nienowotworowym w terapii bólu neuropatycznego oraz receptorowego. Z uwagi na profil działania sorafenibu i tapentadolu zachodzi duże prawdopodobieństwo, że leki będą stosowane jednocześnie.

Korzyści z przeprowadzonego badania wiążą się z uzyskaniem informacji w jakim stopniu sorafenib wpłynie na stężenie tapentadolu oraz jego glukuronidu, co może wiązać się ze zmniejszeniem skuteczności analgetycznej, a także uzyskamy informację czy sam tapentadol wpływa na ekspozycję na sorafenib co może mieć wpływ na odpowiedź na leczenie onkologiczne (nasilenie działań niepożądanych bądź progresja choroby).

Przewidywane szkody podczas proponowanego doświadczenia mogą wiązać się z dystresem zwierząt podczas podawania leku oraz pobierania próbek krwi, jednak wszystkie procedury zostały zaplanowane z jak najmniejszą inwazyjnością. Dodatkowo we wniosku został przedstawiony szczegółowy opis zasad: zastąpienia, ograniczenia i

udoskonalenia, które w największej dokładności eliminują prawdopodobieństwo wystąpienia szkód u zwierząt doświadczalnych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

16 dorosłych szczurów *Rattus norvegicus*, stado niekrewniacze Wistar (16 samców)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

W celu zapewnienia optymalnego dobrostanu, szczury będą utrzymywane w grupach po 2 osobniki tej samej płci w klatkach zawierających wzbogacenia (klocki drewniane, rurki). Planowane jednorazowe podanie sorafenibu w dawce 100 mg/kg m.c. oraz tapentadolu w dawce 4,64 mg/kg m.c. nie wywołuje u zwierząt stwierdzanych klinicznie efektów ubocznych. Natychmiast po pobraniu ostatniej próbki krwi szczury zostaną poddane eutanazji w celu oceny histopatologicznej tkanek: mózg, wątroba, nerki (procedura pośmiertna).

Sposób realizacji zasady 3R

1. Udoskonalenie

- Podawane zwierzętom w trakcie doświadczenia roztwory będą miały temperaturę zbliżoną do temperatury ciała szczura, co zapewni uniknięcie szoku temperaturowego i uczucia dyskomfortu.
- Została zminimalizowana objętość krwi pobieranej od zwierząt (ale niezbędnej do przeprowadzenia prawidłowej analizy stężenia leku) w wyniku poprawy warunków analitycznych poprzez walidację metody HPLC wymagającej 100 µL (0,1 ml) krwi.

2. Ograniczenie

- Do doświadczeń włączono 2 grupy po 8 osobników, w celu uzyskania wiarygodnych, istotnych statystycznie wyników.
- Na ograniczenie ilości wykorzystanych zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów takie jak: stabilna pasza, jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała oraz płci (samce); równy okres kwarantanny; ten sam/znany eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur.

3. Zastąpienie

- nie można zastosować metody badawczej zapewniającej osiągnięcie celów bez wykorzystania zwierząt doświadczalnych, co wynika z niemożności obserwacji *in vitro/in silico* pełnego spektrum zmian jakie w organizmie obserwujemy podczas interakcji lek-lek,
- dodatkowo zmieniono gatunek zwierząt doświadczalnych z królików na szczury,
- dane farmakokinetyczne uzyskane dla grupy kontrolnej II (grupa otrzymująca sam sorafenib) zostaną wykorzystane z projektu: Ocena interakcji międzylekowych: sorafenibu i paracetamolu u szczurów (uchwała Krajowej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach z dnia 17.11.2017 r. nr 61/2017).

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.