

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Wpływ paracetamolu na penetrację sorafenibu do tkanek u szczurów

2. Czas trwania projektu: od 01.08.2018 do 01.09.2020

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): sorafenib, N-tlenek sorafenibu, penetracja, bariera krew-mózg, paracetamol

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 paracetamolu na penetrację (transport) sorafenibu i jego aktywnego metabolitu przez barierę krew-mózg a także do innych narządów: wątroby i nerek.

Dodatkowym aspektem pracy będzie ocena histopatologiczna wątroby oraz parametrów: AspAT (aminotransferaza asparaginianowa), ALAT (aminotransferaza alaninowa), GGTP ( $\gamma$ -glutamylotransferaza), ALP (fosfataza zasadowa) i LDH (dehydrogenaza mleczanowa) związanych z ryzykiem wystąpienia interakcji międzylekowych i ewentualnego efektu hepatotoksycznego.

Proponowana interakcja lekowa wynika z zależności, że terapia przeciwnowotworowa związana jest z problemem bólu, który u pacjentów onkologicznych może pojawić się na każdym etapie choroby. Paracetamol jest jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Terapia paracetamolem prowadzona zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego rzadko wiąże się z wystąpieniem działań niepożądanych. Z uwagi na profil działania sorafenibu i paracetamolu zachodzi duże prawdopodobieństwo, że leki będą stosowane jednocześnie.

Korzyści z przeprowadzonego badania wiążą się z uzyskaniem informacji w jakim stopniu najpopularniejszy lek przeciwbólowy – paracetamol może wpłynąć na transport leku przeciwnowotworowego – sorafenibu do mózgu, nerek i wątroby oraz czy podanie tych dwóch leków może spowodować ryzyko uszkodzenia wątroby.

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

84 dorosłych szczurów *Rattus norvegicus*, stado niekrewniacze Wistar (84 samców)

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

W celu zapewnienia optymalnego dobrostanu, szczury będą utrzymywane w grupach po 3 osobniki tej samej płci (n=3 samce) w klatkach zawierających wzbogacenia (klocki drewniane, rurki). Planowane jednorazowe podanie sorafenibu oraz paracetamolu w dawce 100 mg/kg m.c. nie wywołuje u zwierząt stwierdzanych klinicznie efektów ubocznych. Natychmiast po pobraniu próbek krwi szczury zostaną poddane eutanazji. Po jej wykonaniu od zwierząt zostaną pobrane tkanki na potrzeby analizy oceniającej stężenia sorafenibu i N-tlenku sorafenibu w wybranych narządach.

### 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 wymagającej 100 µL krwi.

#### 2. Ograniczenie

- Do doświadczeń włączono 2 grupy (n=42 – grupa badana; n=42 – grupa kontrolna), 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 (ocena wpływu paracetamolu na penetrację do narządów) bez wykorzystania zwierząt doświadczalnych, co wynika z niemożności obserwacji *in vitro/in silico* pełnego spektrum zmian jakie w organizmie powoduje wystąpienie interakcji lek-lek, jak również braku możliwości oceny ich wpływu na penetrację do narządów: mózg, wątroba, nerki leku w warunkach innych niż *in vivo*,
- dodatkowo zmieniono gatunek zwierząt doświadczalnych z królików na szczury.

## 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

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

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

□ NIE