

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Wpływ podania dożylniej emulsji lipidowej na kinetykę wybranych opioidów u królika**

2. Czas trwania projektu: 3 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) farmakokinetyka, opioidy, zatrucie, emulsje lipidowe

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) A

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.

Badanie ma na celu określenie wpływu podania dożylniej emulsji lipidowej na farmakokinetykę i farmakodynamikę opioidów. Emulsje tego typu są powszechnie stosowane jako element odżywiania pozajelitowego, jednak poza tym zastosowaniem wykazano ich skuteczność w przebiegu zatrucia związkami lipofilowymi. Istnieją opisy prób ich stosowania w przebiegu zatrucia opioidami, wciąż jednak brakuje dowodów skuteczności takiej terapii i opisu procesów zachodzących wówczas w organizmie.

Doświadczenie przewiduje wprowadzenie zwierząt w znieczulenie ogólne, dożylne podanie dwóch opioidów (wyłonionych z grupy buprenorfina, butorfanol, fentanyl podczas testów *in vitro*) oraz, tuż po tym, podanie dożylniej emulsji lipidowej. Od zwierząt będą pobierane próbki krwi w celu analizy stężeń osiągniętych przez lek, a ich funkcje życiowe będą stale monitorowane i rejestrowane przez aparaturę anestetyczną. Zebrane dane posłużą do matematycznego opisanie interakcji pomiędzy emulsją lipidową a lekami. Pozwoli to wiarygodnie ocenić skuteczność stosowania tych preparatów w zatruciach badanymi lekami.

W kolejnym etapie doświadczenia, w identycznie prowadzonym doświadczeniu, zostanie podany opioid

najlepiej poddający się leczeniu w poprzednim badaniu oraz jednocześnie nastąpi podanie naloksonu (leku standardowo stosowanego w tych zatruciach) i emulsji (innowacyjna metoda postępowania). Badanie takie pozwoli wykryć ewentualne niebezpieczne interakcje pomiędzy tymi dwoma sposobami postępowania, co w znacznej mierze może przyczynić się do opracowania możliwie najbezpieczniejszych protokołów postępowania w zatruciach lekami tej grupy.

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

W doświadczeniu zostanie użytych 40 królików rasy nowozelandzki biały.

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

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych: Pubmed, Google Scholar, ScienceDirect, Web of Science. Wykorzystano słowa kluczowe: intravenous lipid emulsion, poisoning, pharmacokinetics, buprenorphine, butorphanol, fentanyl, naloxone. Dostępny materiał świadczy o pozytywnym wpływie podaży dożylnych emulsji lipidowych w przebiegu zatruc wieloma lekami. Brak jest jednak precyzyjnego opisu wpływu podania emulsji na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków przewidzianych w badaniu.

Celem dopełnienia zasady zastąpienia dokonano dokładnego przeglądu literatury w celu identyfikacji metody *in vitro* lub *in silico* pozwalającej na uzyskanie podobnych rezultatów co w planowanym doświadczeniu. Nie odnaleziono jednak żadnych informacji, ani modeli, które mogłyby w planowanym doświadczeniu wyeliminować potrzebę użycia zwierząt doświadczalnych. Konieczność prowadzenia badań farmakokinetycznych na żywych zwierzętach, wynika już z definicji tej nauki, która to zajmuje się oceną procesów rządzących wchłanianiem, dystrybucją, metabolizmem i wydalaniem leków przez kompletny organizm. Nie ma obecnie możliwości zastąpienia ich równie wiarygodnymi metodami alternatywnymi. Ponadto, dokonano wyboru gatunku zwierząt z jednej strony pozwalającego na wykorzystanie zwierząt o najniższym stopniu rozwoju ewolucyjnego, a z drugiej strony pozwalającego na wiarygodne przeprowadzenie badania ze względu na gabaryty ciała. Na model spełniający oba te warunki wybrano królika.

Celem ograniczenia obliczono minimalną wiarygodną liczebność grup konieczną do przeprowadzenia eksperymentu, przy zachowaniu statystycznej wiarygodności otrzymanych danych. Jednoczesny monitoring bardzo dużej ilości parametrów u pojedynczego zwierzęcia oraz kaskadowa kwalifikacja leków do dalszych etapów badań jest w stanie dostarczyć wyczerpujących i wiarygodnych informacji na temat badanych zjawisk przy jednoczesnym ograniczeniu ilości zwierząt poddanych badaniu. Dodatkowo doświadczenie zostało zaprojektowane w układzie podwójnego przekrzyżowania, co pozwala na optymalne wykorzystanie zwierząt doświadczalnych i dwukrotnie obniża liczbę zwierząt potrzebnych do przeprowadzenia eksperymentu, zachowując jednocześnie wysoką wiarygodność i standard badań. Co więcej pobieranie próbki o bardzo niewielkiej objętości pozwala na przeprowadzenie badania farmakokinetycznego w całości na jednym zwierzęciu dostarczając jednocześnie wiarygodnej i spójnej informacji o badanym zjawisku.

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

Celem udoskonalenia bólu i stresu związanego z przeprowadzeniem doświadczenia zostanie ograniczony poprzez utrzymywanie zwierząt w stanie znieczulenia ogólnego przez cały okres trwania doświadczenia. Ponadto, opracowana metoda analityczna pozwoli na zminimalizowanie objętości pobranej próbki krwi do 1 ml, co dodatkowo obniży dystres i ryzyko ewentualnych powikłań u zwierząt. Zwierzęta będą stopniowo przyzwyczajane i przygotowywane do kontaktu z człowiekiem oraz warunki ich bytowania będą starannie dopasowane do potrzeb gatunku. Badania będą prowadzone z dbałością o minimalizację stresu i cierpienia u zwierząt, a ich stan zdrowia będzie regularnie badany przez opiekującego się nimi lekarza weterynarii.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną

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

X NIE