

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Wpływ otyłości na farmakokinetykę sorafenibu u szczurów

2. Czas trwania projektu: od 01.07.2018 do 01.06.2020

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): sorafenib, N-tlenek sorafenibu, glukuronid sorafenibu, otyłość, farmakokinetyka

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): B. badania translacyjne lub stosowane (Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego lub zaburzenia metabolizmu u człowieka)

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 otyłości na losy leku: sorafenibu i jego dwóch metabolitów: N-tlenku oraz glukuronidu, a dokładniej w jaki sposób nadmiar tkanki tłuszczowej wpłynie na: wchłanianie, rozmieszczenie w organizmie, metabolizm i wydalanie w porównaniu do zwierząt z grupy z fizjologiczną zawartością tkanki tłuszczowej.

Otyłość jest związana z licznymi zmianami, które mogą wpływać na wymienione powyżej etapy losów leku w ustroju. Dotyczą one: składu ciała, miejscowego przepływu krwi, wiązania leków z białkami krwi, metabolizmu wątrobowego oraz wydalania nerkowego. W licznych badaniach potwierdzono wpływ wymienionych zmian na losy leków, a do tej pory nie ma przeprowadzonych badań dotyczących sorafenibu.

Korzyści z przeprowadzonego badania wiążą się z uzyskaniem informacji, czy indukowana otyłość może zwiększać stężenie leku we krwi, co może wiązać się z koniecznością obniżenia dawki leku u pacjenta.

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 UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

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. 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 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 (ocena wpływu otyłości na farmakokinetkę leku) bez wykorzystania zwierząt doświadczalnych, co wynika z niemożności obserwacji *in vitro/in silico* pełnego spektrum zmian jakie w organizmie powoduje otyłość, jak również braku możliwości oceny ich wpływu na farmakokinetykę 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

☒ NIE

<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.