

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Wpływ cukrzycy typu 2 na farmakokinetykę lapatynibu u szczurów

2. Czas trwania projektu: 4 miesiące

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): lapatynib, cukrzyca typu 2, hipoglikemia, szczury

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

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 cukrzycy typu 2 na parametry farmakokinetyczne (opisujące losy leku w organizmie) lapatynibu oraz ocena działania hipoglikemicznego leku.

Od 2007 r. lapatynib (Tyverb®) jest z powodzeniem stosowany w ramach protokołu klinicznego w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w skojarzeniu z kapecytabiną, trastuzumabem lub inhibitorem aromatazy. Dodatkowo efektywność Tyverbu® jest oceniana w różnych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z różnymi typami nowotworów łącznie z nowotworami mózgu, głowy, szyi, jajników oraz żołądka. Około 8-18% pacjentów onkologicznych choruje jednocześnie na cukrzycę, natomiast z zaawansowanym nowotworem gruczołu piersiowego choruje na cukrzycę około 8% pacjentów. Cukrzyca wpływa na zwiększoną ekspresję wielu izoform cytochromu P450 (enzymów odpowiedzialnych za metabolizm), np. CYP 2E1, CYP

1A1/2 oraz CYP 3A1/2. Z drugiej strony w cukrzycy obserwujemy zmniejszenie aktywności CYP3A4, co Autorzy potwierdzili dla metabolizmu sunitynibu w badaniach u królików (zwiększone stężenie maksymalne C_{max} oraz AUC u zwierząt z cukrzycą). Dodatkowo Autorzy potwierdzili efekt hipoglikemiczny erlotynibu u królików z doświadczalnie wywołaną cukrzycą typu 1 oraz wzrost ekspozycji na lek w grupie zwierząt chorych. Lapatynib jest intensywnie metabolizowany, głównie przez CYP3A4 i CYP3A5, z małym udziałem CYP2C19 i CYP2C8, do różnych utlenionych metabolitów, z których żaden nie stanowi więcej niż 14% dawki wydalanej z kałem lub 10% stężenia lapatynibu w osoczu, co może korelować z efektem hamującym choroby na biotransformację leku. Działanie to jest na tyle istotne i korzystne, że umożliwia u części pacjentów redukcję dawek leków przeciwcukrzycowych lub całkowitą rezygnację z nich co zostało udowodnione dla sunitynibu.

Planowane jednorazowe podanie lapatynibu w dawce 25 mg/kg m.c. nie wywołuje u szczurów stwierdzanych klinicznie efektów ubocznych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

16 dorosłych szczurów Wistar (16 samców)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Doświadczenie zostanie przeprowadzone na grupie 16 szczurów. Uzyskanie 8 profili farmakokinetycznych dla grupy badanej oraz grupy kontrolnej pozwoli przeprowadzić wiarygodną opisową analizę statystyczną parametrów farmakokinetycznych lapatynibu. Dodatkowa kontrola stężeń glukozy będzie prowadzona celem wykrycia ewentualnej zależności osiągnięcia stężenia maksymalnego leku od najwyższego efektu hipoglikemicznego. Przeprowadzając badania farmakokinetyki lapatynibu wykorzystano ocenę 8 profili farmakokinetycznych w grupie badanej oraz grupie kontrolnej (Lin et al., Pharmacology 2015;95:160-165; Yang et al. Xenobiotica 2014;44:1009-1013.). Dodatkowo liczba pobranych próbek krwi została zminimalizowana do niezbędnej, ale umożliwiającej wyliczenie parametrów PK leku.

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

W celu zapewnienia optymalnego dobrostanu, szczury będą utrzymywane w grupach po 3 osobniki tej samej płci w klatkach zawierających wzbogacenia (klocki drewniane, rurki). Planowane jednorazowe podanie lapatynibu w dawce 25 mg/kg m.c. nie wywołuje u zwierząt stwierdzanych klinicznie efektów ubocznych. Natychmiast po pobraniu ostatniej próbki krwi szczury zostaną poddane eutanazji.