

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Ocena profilu farmakokinetycznego nowych pochodnych N -{[(fenoksy)etoksy]etylo} aminoalkanoli u szczurów.

2.Czas trwania projektu 01.07.2016 - 30.09.2019

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) podanie dożylnie, farmakokinetyka, szczury, podanie dożołądkowe

4.Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) kategoria A: Badania podstawowe

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.

Ocena parametrów kinetycznych nowego związku, potencjalnego leku jest niezbędnym etapem w fazie badań przedklinicznych. Jeżeli substancja, mimo obiecujących właściwości biologicznych, charakteryzuje się niekorzystną farmakokinetyką, nie przechodzi ona do kolejnych etapów badań. By ocenić parametry farmakokinetyczne związku wykonuje się analizy po podaniu dożylnym oraz po podaniu dożołądkowym. Z uwagi na fakt, że badania farmakokinetyczne są czaso- i kosztochłonne zastosowanie dożylnych kateterów zaimplantowanych do żyły szyjnej zewnętrznej u szczura znacznie przyspiesza pracę oraz zmniejsza ilość zwierząt niezbędnych w eksperymencie, a także ogranicza stres związany z wielokrotnym pobieraniem krwi żyłnej.

Zaplanowane do badania w przedstawianym projekcie związku to pochodne N -

{{(fenoksy)etoksy}etylo}aminoalkanoli, które zostały zsyntetyzowane w [REDACTED]. W ramach przeprowadzonych badań określono wieloreceptorowy mechanizm działania, a badania farmakologiczne w modelach zwierzęcych wykazały potencjalne efekty przeciwdrgawkowe. Do tej pory nie zbadano farmakokinetyki tych związków, nie wiadomo zatem czy którykolwiek z nich będzie miał na tyle korzystne właściwości ADME aby móc myśleć o wprowadzeniu go do dalszych etapów badań.

Celem planowanego doświadczenia (procedura 1 – wg klasyfikacji procedur 2.2a) będzie określenie właściwości farmakokinetycznych oraz biodostępności nowych pochodnych *N*-{{(fenoksy)etoksy}etylo}aminoalkanoli po jednorazowym podaniu dożylnym oraz dożołądkowym z zastosowaniem nowoczesnej techniki LC-MS/MS. Zestawienie otrzymanych wyników z już posiadanymi przez zespół danymi dotyczącymi właściwości fizykochemicznych i innych właściwości biologicznych może okazać się kluczowe w wyłonieniu potencjalnego kandydata na lek oraz jaki kierunek powinno obrać dalsze projektowanie nowych pochodnych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

135 szczurów, samców szczepu Wistar

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PubMed; Google Scholar; ScienceDirect; wykorzystując słowa kluczowe: pharmacokinetic model/ pharmacokinetics intravenous/ pharmacokinetics rats

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzono że badania farmakokinetyczne są niezbędnym etapem podczas prac badawczych nad nowym związkiem, potencjalnym lekiem. Mimo rozwoju metod *in vitro* i *in silico*, klasyczne podejście z użyciem technik *in vivo* jest obecnie jedyną metodą, dzięki której otrzymane wyniki są wiarygodne i mogą posłużyć do dalszych badań. Fakt ten związany jest z niezwykle złożonością procesów ADME i zależności poszczególnych układów od siebie nawzajem. Prowadzenie badań na liniach komórkowych, z wykorzystaniem modelowania matematycznego, czy z wykorzystaniem zwierząt o niższym stopniu rozwoju nie pozwoli na uzyskanie wiarygodnych wyników. Dlatego jedynie wykorzystanie zwierząt doświadczalnych może dość precyzyjnie odzwierciedlić warunki fizjologiczne. Procedury wybrane w planowanym doświadczeniu, według aktualnego stanu wiedzy są możliwie najmniej dotkliwe dla zwierząt. W przypadku pojawienia

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

się alternatywnych procedur (zadowalających pod względem naukowym) o mniejszej dotkliwości dla zwierząt, zastąpią one procedury zaplanowane w badaniu, z zastrzeżeniem, że nie będzie to miało wpływu na jakość uzyskanych dotychczas wyników. Liczba zwierząt jest uwarunkowana koniecznością otrzymania istotnych statystycznie wyników. Planowana metoda z zastosowaniem kateterów dożylnych pozwala na istotne zmniejszenie ilości zwierząt w stosunku do klasycznych metod. Zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, w klatkach znajdować się będą przedmioty mogące służyć do zabawy. Metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczały do minimum albo eliminowały ból, cierpienie, stres lub możliwość trwałego uszkodzenia organizmu tych zwierząt. Zwierzętom zapewniono optymalne warunki utrzymania, zwracając szczególną uwagę na fakt, żeby zapewnić im różnego rodzaju urozmaicenia otoczenia (domki, drewnianka).