

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu Optymalizacja parametrów farmakokinetycznych związku **(R)-AS-1** – synteza analogów deuterowanych oraz ich badania farmakokinetyczne i ocena aktywności przeciwdrgawkowej w badaniach *in vivo* – cz. 1 *Badania farmakokinetyczne*

1.Czas trwania projektu2 lata.....

2.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) myszy, farmakokinetyka, działanie przeciwdrgawkowe.....

3.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.

Pomimo bardzo obiecujących właściwości przeciwdrgawkowych i korzystnego profilu bezpieczeństwa związku **(R)-AS-1**, jego potencjał aplikacyjny obniża stosunkowo krótki biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$), który po podaniu dootrzewnowym u myszy wynosi około 60 min. Analiza struktury metabolitów związku **(R)-AS-1** metodą LC-MS/MS sugeruje, iż główną przyczyną krótkiego $t_{0,5}$ jest hydroksylacja skrajnych fragmentów cząsteczki, tj. fragmentu imidowego (metabolit główny M1) oraz pierścienia aromatycznego (metabolit dodatkowy M2). Dlatego też, w celu uzyskania związku o wyższej stabilności metabolicznej, a co zatem idzie,

dłuższym $t_{0.5}$, zaprojektowano dwa analogi związku **(R)-AS-1**, w których strukturze w miejsce atomów wodoru znajdujących we fragmentach wrażliwych na przemiany metaboliczne wprowadzony został jego stabilny izotop. Wprowadzanie deuteru do fragmentów wrażliwych na biotransformację jest obecnie najnowszą metodą pozwalającą na zwiększenie stabilności metabolicznej substancji (leków). Główną zaletą tego typu modyfikacji jest zachowanie niemal identycznych właściwości fizykochemicznych analogów deuterowanych w porównaniu do macierzystej cząsteczki, co przekłada się na analogiczny efekt farmakologiczny. Należy również zaznaczyć, iż wprowadzenie deuteru nie niesie za sobą żadnych konsekwencji toksykologicznych. Oczekuje się zatem, iż proponowane deuterowane analogi związku wiodącego **(R)-AS-1** - d-(R)-AS-1 oraz 2d-(R)-AS-1 będą charakteryzować się korzystnie dłuższym okresem półtrwania, przy jednoczesnym zachowaniu silnej aktywności farmakologicznej.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W badaniach zostaną wykorzystane samce myszy domowej CD-1 w liczbie 216 osobników.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w następujących bazach danych: EBSCO, PUBMED, ScienceDirect i Web of Science. Wykorzystałam następujące słowa kluczowe: epilepsy, pharmacokinetics, distribution. Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że przedstawione we wniosku procedury są szeroko stosowane w badaniach farmakokinetycznych nad nowymi związkami o potencjalnym zastosowaniu w terapii w laboratoriach na całym świecie. Na podstawie przeszukania literatury stwierdzam również, że w zaplanowanych eksperymentach zaproponowano możliwie najmniejszą liczbę zwierząt, pozwalającą na wiarygodną analizę farmakokinetyczną i statystyczną uzyskanych wyników.

Zastąpienie: Dostępne metody in vitro lub ex vivo wyznaczania parametrów farmakokinetycznych nie są w stanie w pełni odzwierciedlić złożoności procesów

zaangażowanych w dystrybucję, metabolizm i wydalanie nowych związków potencjalnych leków, dlatego w celu uzyskania wartościowych wyników badania farmakokinetyczne należy przeprowadzić na tym samym modelu zwierzęcym, na którym zaplanowane są eksperymenty farmakologiczne.

Ograniczenie: W przypadku myszy, ze względu na małą objętość krwi, jaką można uzyskać od jednego zwierzęcia, w badaniach farmakokinetycznych konieczne jest poświęcenie zwierzęcia na każdy punkt czasowy, celem otrzymania próbki krwi do oznaczenia stężenia badanego związku. Ze względu na spodziewane większe różnice międzyosobnicze po podaniu dootrzewnowym, aby otrzymać wiarygodne wyniki nadające się do obróbki statystycznej, minimalna ilość zwierząt na punkt czasowy to cztery osobniki.

Udoskonalenie: W celu ograniczenia stresu zwierząt, związanego z doświadczeniami, planowane jest przeprowadzenie czynności handlingu. Zwierzęta przez cały czas będą miały nieograniczony dostęp do wody i pokarmu (za wyjątkiem dnia bezpośrednio przed eksperymentem, gdy na 12 godzin przed podaniem badanych związków zostanie odstawiona pasza z zachowanym nieograniczonym dostępem do wody) oraz stałe warunki temperatury, wilgotności i cyklu światło/ciemność. W trakcie badań zostaną podjęte wszelkie działania mające na celu ograniczenie bólu czy stresu, np. poprzez użycie środków znieczulających. Celem pobrania materiału do badań, uśmiercenie zwierząt nastąpi w stanie głębokiej narkozy, wywołanej podaniem ketaminy z ksylazyną. Brak jest danych dotyczących alternatywnych metod badawczych w zakresie poznania farmakokinetyki związków egzogennych w żywym organizmie.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną

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