

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu:

BADANIA FARMAKOKINETYCZNE NISKOCZĄSTECZKOWYCH ZWIĄZKÓW CHEMICZNYCH O POTENCJALNYM ZASTOSOWANIU W LECZENIU CHORÓB ZWŁÓKNIENIOWYCH.

2. Czas trwania projektu: 12 miesięcy (20 styczeń 2020- 20 styczeń 2021)

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów). Chitotriosidase, CHIT1, Pharmacological inhibition of CHIT1, CHIT1 inhibitors

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych). B - Badania translacyjne lub stosowane

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.

Obecnie prowadzone są badania nad wytypowaniem potencjalnego związku rezerwowego dla obecnie rozwijanej przez firmę cząsteczki wiodącej będącej w I fazie badań klinicznych u ludzi jako potencjalnej terapii chorób śródmiąższowych płuc. Celem proponowanych we wniosku doświadczeń jest wyznaczenie niezbędnych właściwości farmakokinetycznych u szczurów, dla 3 inhibitorów chitotriozydazy, będących starannie wyselekcjonowanymi przez firmę kandydatami na związek

rezerwowo dla testowanego obecnie w klinice związku wiodącego. Związki te zostały wytypowane na podstawie wykonanych dotychczas badań in vitro i in vivo, obejmujących m.in. oznaczenie aktywności wobec celu terapeutycznego - rekombinowanej chitotriozydazy, ocenę bezpieczeństwa farmakologicznego (test fluktuacyjny AMESa, test cytotoksyczności z użyciem ludzkich fibroblastów płuc, badanie oddziaływania z potencjalnymi off-targetami), ocenę profilu farmakodynamicznego u myszy.

W związku z tym planowane jest przeprowadzenie pełnych badań farmakokinetycznych u szczurów drogą dożylną (Procedura 1) i dożołądkową (Procedura 2 i 3) umożliwiające porównanie biodostępności badanych substancji względem związku wiodącego. Dodatkowo firma w proponowanych doświadczeniach ma zamiar ocenić wpływ formulacji oraz pokarmu na profil farmakokinetyczny związku (Procedura 2 i 3). Ocena wpływu pokarmu na farmakokinetykę związku ma więc kluczowe znaczenie na etapie rozwoju nowego leku, a uzyskane wyniki pozwalają na odpowiednie zaplanowanie późniejszych badań toksykologicznych i tym samym właściwie ocenić bezpieczeństwo cząsteczki.

Zebrane dane zostaną wykorzystane przy planowaniu i doświadczeń toksykologicznych w standardzie GLP i umożliwią dalszy rozwój wytypowanego związku rezerwowego jako potencjalnej terapii chorób zwłóknieniowych jak idiopatyczne włóknienie płuc (IPF), czy niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH).

Procedury zaplanowane w powyższym doświadczeniu klasyfikowane są jako „Badania translacyjne lub stosowane” zgodnie z pkt. 3 ustawy z dnia 15 stycznia 2015 roku „o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych”.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W badaniach zaplanowano wykorzystanie 45 szczurów szczepu Sprague-Dawley.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazie danych: PubMed, ScienceDirect i Google Scholar.

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

Słowa kluczowe: Chitotriosidase, CHIT1, Pharmacological inhibition of CHIT1, CHIT1 inhibitors

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam, że: podjęte badania mają charakter innowacyjny, testowane związki mają wysoki potencjał aplikacyjny w nowoczesnych terapiach przeciwłóknieniowych.

Brak jest danych dotyczących: właściwości farmakokinetycznych innowacyjnych związków – inhibitorów chitynaz opracowanych przez firmy farmaceutyczne czy ośrodki naukowe.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na określenie parametrów farmakokinetycznych w tym biodostępności po podaniu dożylnym oraz ocenę wpływu formulacji i pokarmu na absorpcję trzech starannie wyselekcjonowanych kandydatów na związki rezerwowe o poprawionych właściwościach względem związku wiodącego.

Zasada zastąpienia

Z uwagi na specyfikę badań farmakokinetycznych, w których dokonuje się opisu dynamiki zmian badanego związku w organizmie zwierzęcia, nie jest możliwe ich wykonanie w układzie in vitro. Nie ma możliwości zastosowania żadnych metod alternatywnych niewymagających wykorzystania zwierząt laboratoryjnych.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na możliwej najniższej liczbie zwierząt umożliwiającej interpretację wyników w każdym punkcie czasowym. Liczba punktów czasowych została zaplanowana w oparciu o wcześniej prowadzone doświadczenia na związkach o podobnej strukturze i powinna być optymalna dla większości planowanych do przetestowania związków. Planowane do zbadania inhibitory chitotriozydazy są analogami kandydata klinicznego (związku wiodącego), w którym zachowane zostały podstawowe grupy funkcjonalne, natomiast wprowadzone zostały dodatkowe modyfikacje polepszające właściwości związku. Uzyskane wyniki posłużą do wyłonienia związku rezerwowego dla związku wiodącego, związku nad którym prowadzone są obecnie badania kliniczne w fazie Ib, co umożliwi dalsze ograniczenie do niezbędnego minimum liczby zwierząt wykorzystanych w kolejnych etapach rozwoju programu badawczego.

Zasada udoskonalenia

Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane w sposób ograniczający do minimum stres i dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniach. Do badań farmakokinetycznych wybierane są związki, które w testach in vitro nie wykazują działania toksycznego, np. nie są genotoksyczne w teście fluktuacyjnym AMESa oraz nie wykazały cytotoksyczności w teście z wykorzystaniem pierwotnych fibroblastów płuc

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.