

# 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. 2 Ocena aktywności przeciwdrgawkowej

1. Czas trwania projektu **2 lata**

2. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) myszy, padaczka, aktywność przeciwdrgawkowa

3. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) **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.

Wcześniejsze badania farmakologiczne pozwoliły zidentyfikować związek (R)-AS-1 jako niezwykle obiecującego kandydata na nowy lek przeciwpadaczkowy. Jednak potencjał aplikacyjny związku obniża stosunkowo krótki biologiczny okres półtrwania ( $t_{0,5}$ ), który po podaniu dootrzewnowym u myszy wynosi około 60 min. 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). Pierwsza część badań – badania farmakokinetyczne – dowiodła, iż oba otrzymane deuterowane analogi tj. d-(R)-AS-1 oraz 2d-(R)-AS-1 charakteryzują lepszymi parametrami farmakokinetycznymi po podaniu dootrzewnowym myszom, w porównaniu do związku macierzystego (R)-AS-1. Celem dalszych badań jest ilościowa ocena aktywności przeciwdrgawkowej oraz działania neurotoksycznego nowych związków d-(R)-AS-1 oraz 2d-(R)-AS-1 w porównaniu do związku wiodącego (R)-AS-1. Badania aktywności przeciwdrgawkowej zostaną wykonane po dootrzewnowym podaniu myszom w czasie t<sub>max</sub> odpowiadającemu najwyższemu stężeniu związków w mózgu myszy na podstawie wyników pierwszej części badań. Niniejsze badania mogą przyczynić się do rozwoju nowych możliwości terapii napadów padaczkowych, których farmakoterapia jest nadal niesatysfakcjonująca.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Zaplanowane badania będą wykonane na samcach myszy domowej CD-1 w liczbie maksymalnie 468.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

### **Planowane badania na zwierzętach będą prowadzone w oparciu o zasadą 3R.**

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w następujących bazach danych: PUBMED, ScienceDirect i Web of Science.

Wykorzystano następujące słowa kluczowe: epilepsy, animal models, drug screening. Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że przedstawione we wniosku procedury są szeroko stosowane w badaniach nad nowymi związkami o potencjalnej aktywności przeciwdrgawkowej w laboratoriach na całym świecie. Aby osiągnąć zamierzony cel nie można proponowanych badań przeprowadzić przy użyciu metod alternatywnych np. metod *in vitro* lub *ex vivo*.

### **Opis zasad 3R:**

#### **ZASTĄPIENIE**

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

W celu zweryfikowania i ilościowego oszacowania aktywności przeciwdrgawkowej i neurotoksycznej (ustalenie dawek ED<sub>50</sub> i TD<sub>50</sub>) nie można zastosować metody, w której nie jest konieczne wykorzystanie zwierząt. Wcześniejsze badania wykonane na samcach myszy wykazały aktywność przeciwdrgawkową związku wiodącego (*R*)-AS-1. Złożoność mechanizmów działania leków przeciwpadaczkowych nie pozwala na podstawie badań *in vitro* lub *ex vivo* przewidzieć efektu farmakologicznego.

#### OGRANICZENIE

Do badań wykorzystana będzie najmniejsza możliwa liczba zwierząt, niezbędna do późniejszych obliczeń i otrzymania wiarygodnych wyników zgodnie z metodyką szeroko opisywaną w piśmiennictwie naukowym. W miarę możliwości będzie się dążyć do ograniczania liczby zwierząt używanych w zaplanowanej procedurze – wykorzystanie jedynie niezbędnej ilości grup badawczych.

#### 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 oraz stałe warunki temperatury, wilgotności i cyklu światło/ciemność. Planowane testy aktywności przeciwdrgawkowej trwają od kilku sekund do maksymalnie 30 minut i zostaną sprawie przeprowadzone przez doświadczonych eksperymentatorów w sposób humanitarny, aby zadawać zwierzętom jak najmniej bólu i stresu.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną **Punkt 8 wypełnia LKE, a nie Wnioskodawca**

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