

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu Badania farmakokinetyczne nowych związków będących ligandami receptorów alfa₁-adrenergicznych

2. Czas trwania projektu3 lata.....

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) szczury, farmakokinetyka, receptor alfa₁-adrenergiczny

4. 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.

Do badań w ramach niniejszego wniosku wyselekcjonowano 6 związków będących pochodnymi 5,5-dimetylohydantoiny. Związki te zawierają w swojej strukturze ugrupowanie o-metoksyfenylopiperazynowe będące istotnym elementem strukturalnym ligandów receptorów alfa₁-adrenergicznych. Ugrupowanie to jest obecne na przykład w strukturze leków wykazujących silne działanie alfa₁-adrenolityczne takich jak urapidil i naftopidil. Wyselekcjonowane związki stanowią przedmiot badań ukierunkowanych na poszukiwanie nowych struktur o potencjalnej aktywności farmakologicznej w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Nowosyntetyzowane związki wykazały wysokie powinowactwo do receptorów α_1 -adrenergicznych w korze mózgowej szczura oraz właściwości antagonistyczne względem ludzkich receptorów α_{1A} - i α_{1B} -adrenergicznych. W badaniach in vivo (na szczurach Wistar) związki te wykazały oczekiwany efekt hipotensyjny po jednorazowym podaniu, a także aktywność przeciwartmiczną w modelu arytmii indukowanej adrenaliną.

W celu prawidłowej oceny efektu farmakodynamicznego niezbędna jest znajomość faktycznych stężeń badanego związku w surowicy krwi. Zaplanowane eksperymenty mają na celu wyznaczenie podstawowych parametrów farmakokinetycznych badanych związków po ich jednorazowym podaniu dożylnym. Kolejnym celem jest wyznaczenie dostępności biologicznej po podaniu dootrzewnowym (droga podania stosowana w badaniach farmakologicznych).

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W badaniach zostaną wykorzystane szczury wędrowne szczepu Wistar w ilości 42 osobników (3 zwierzęta na jeden związek w przypadku podania dożylnego i 4 zwierzęta na jeden związek w przypadku podania dootrzewnowego w którym spodziewane są większe różnice międzyosobnicze w oznaczanych stężeniach). W ostatnim punkcie czasowym zwierzęta zostaną uśmiercone przez dekapitację po wcześniejszym uśpieniu, a narządy pobrane do badań dystrybucji.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Ocena innowacyjnego leku wymaga zbadania jego profilu farmakokinetycznego będącego jedną z podstawowych właściwości warunkujących dalszy jego rozwój. Badania farmakokinetyczne mają na celu ocenę procesu wchłaniania leku z miejsca podanie do krążenia ogólnego,

dystrybucji w płynach i tkankach organizmu (w tym w miejscu działania) oraz procesu eliminacji na drodze metabolizmu i wydalania (ADME). Badania te są również pomocne w wyjaśnianiu mechanizmu działania leku i są niezbędne w opracowywaniu schematu dawkowania.

Przygotowując projekt badawczy sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych PUBMED, Web of Science oraz Science Direct. Na podstawie przeszukanej literatury stwierdzam, że w celu uzyskania wiarygodnych danych i możliwości ich obróbki statystycznej ilość zaplanowanych do wykorzystania w eksperymentach zwierząt jest optymalna.

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 eliminację nowych związków potencjalnych leków, dlatego w celu uzyskania wartościowych wyników badania farmakokinetyczne należy przeprowadzić na tym samym modelu na którym zaplanowane są eksperymenty farmakologiczne.

Ograniczenie: Założenie sterylnych cewników do żyły szyjnej szczura umożliwia wielokrotne pobieranie krwi od jednego osobnika, co nie tylko zapewnia lepszą powtarzalność uzyskanych wyników, ale także znacznie ogranicza liczbę wykorzystywanych w eksperymencie zwierząt. Procedura taka jest możliwa również dzięki temu, że opracowane metody analityczne oznaczania badanych związków z wykorzystaniem spektrometrii mas umożliwiają oznaczenie ilościowe w niewielkiej ilości matrycy (50-100 μ L).

Udoskonalenie: W celu ograniczenia stresu zwierząt, związanego z doświadczeniami, planowany jest okres ich adaptacji do nowych warunków, jak również przeprowadzenie czynności handlingu. Zwierzęta przez cały czas będą miały nieograniczony dostęp do wody i pokarmu oraz stałe warunki temperatury, wilgotności, cykl światło/ciemność.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną

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