

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu „Badania aktywności farmakologicznej nowych postaci kwasu tolfenamowego (kompleksów inkluzyjnych cyklodekstryn) o ulepszonej biodostępności w mysim modelu bólu migrenowego i polekowego bólu głowy”

1.Czas trwania projektu: 2 miesiące

2.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): migrenowy/polekowy ból głowy; model migreny indukowanej podaniem nitrogliceryny, myszy, kwas tolfenamowy, kompleksy inkluzyjne cyklodekstryn

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.

Migrena należy do najczęstszych schorzeń neurologicznych na świecie. Choć nie jest to schorzenie bezpośrednio zagrażające życiu, to typowe objawy: nudności, fotofobia, nadwrażliwość na dźwięki, a przede wszystkim silny ból głowy, istotnie pogarszają jakość życia pacjentów. Do najważniejszych problemów terapii migreny należą: lekozależność oraz tzw. „reakcje z odbicia”, będące formą codziennego polekowego, lekoopornego bólu głowy. W znoszeniu napadów bólu migrenowego ważną rolę odgrywają leki z grupy tryptanów. Obok nich, istotną rolę w terapii migreny odgrywają niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne, do których należy kwas tolfenamowy, który u pacjentów z migreną może być stosowany w monoterapii lub jako leczenie skojarzone (m.in. z tryptanami).

Mimo dość pokaźnego zasobu leków przeciwbólowych używanych do znoszenia ataków migrenowego bólu głowy, szacuje się, iż nawet 25-30% pacjentów nie odpowiada na leczenie tryptanami; część tych lekoopornych chorych słabo reaguje również na inne dostępne leki. Stąd potrzeba poszukiwania nowych skutecznych leków przeciwbólowych do leczenia tego schorzenia neurologicznego, jak również konieczność opracowania nowych dróg podania oraz nowych/zmodyfikowanych postaci leków przeciwmigrenowych dostępnych na rynku.

Zgromadzone dane literaturowe wskazują, iż kompleksy inkluzyjne cyklodekstryn z niektórymi lekami stosowanymi w napadzie migreny mogą wykazywać wyższą aktywność farmakologiczną (przeciwbólową) w porównaniu z aktywnością tradycyjnych, dostępnych na rynku farmaceutycznym form tych substancji leczniczych. Dlatego też, celem niniejszego

projektu jest zbadanie aktywności farmakologicznej dwóch nowych, podawanych dożołądkowo kompleksów inkluzyjnych kwasu tolfenamowego ze stearynianem magnezu oraz cyklodekstrynami (metylo-beta-cyklodekstryną i 2-hydroksypropylo – beta-cyklodekstryną) i porównanie ich działania przeciwbólowego z aktywnością formy klasycznej tego leku (czysty kwas tolfenamowy) w mysim modelu bólu migrenowego/polekowego bólu głowy indukowanego podaniem dootrzewnowym nitrogliceryny. Zaplanowano wykonanie jednej procedury, która pozwoli dokonać charakterystyki porównawczej nowych kompleksów kwasu tolfenamowego z cyklodekstrynami i ocenić ich ewentualną wyższość nad stosowanym obecnie w terapii migreny czystym kwasem tolfenamowym. Zaplanowane przez nas badania oszacują potencjalną wartość terapeutyczną tych nowych postaci jednego z najczęściej stosowanych leków przeciwmigrenowych/przebiwbólowych. Bazujemy na bardzo obiecujących, przeprowadzonych do chwili obecnej wstępnych oznaczeniach parametrów fizykochemicznych kompleksów kwasu tolfenamowego i cyklodekstryn, takich jak zwiększona szybkość rozpuszczania w sztucznym soku żołądkowym, czy przenikanie przez sztuczne błony jelitowe (model PAMPA GIT). Badania te wykazały wyższość kompleksów inkluzyjnych kwasu tolfenamowego i cyklodekstryn w porównaniu z preparatem komercyjnym rekomendowanym do leczenia migreny. Zaplanowane badania będą istotne zarówno z naukowego (poszerzenie dostępnej wiedzy na temat aktywności nowych postaci kwasu tolfenamowego), jak i użytecznego - klinicznego (oszacowanie możliwości poprawy skuteczności terapii bólu migrenowego poprzez podanie kwasu tolfenamowego w postaci skompleksowanej z cyklodekstrynami) punktu widzenia.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa (<i>Mus musculus</i>) - samce, Krf: CD-1: 100 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Badania behawioralne w tym badania dotyczące wpływu różnych substancji na układ nerwowy stanowią bardzo istotny element farmakologii doświadczalnej. Stąd też nie jest możliwe zrezygnowanie z ich prowadzenia, czy zastąpienie ich metodami alternatywnymi, zwłaszcza w przypadku nowych związków, dotychczas nie przebadanych *in vivo*, co do których istnieje szansa na ich potencjalne wprowadzenie do terapii bólu.

W zaplanowanych doświadczeniach w miarę możliwości będzie się dążyć do ograniczania liczby zwierząt używanych w testach behawioralnych; Wykorzystywane zwierzęta (myszy) będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku. Jednopłciowe grupy badawcze (samce) pozwolą na uniknięcie rywalizacji samców o samicę oraz zredukowanie ilości zmiennych (takich jak płeć) na możliwy rozrzut otrzymanych wyników. Zastosowanie właściwej diety; zwierzęta będą karmione certyfikowaną paszą bytową; badania zostaną przeprowadzone przez doświadczonych eksperymentatorów w sposób, aby zadawać zwierzętom jak najmniej cierpienia.

Przy wykonywaniu badań behawioralnych będzie się postępować zgodnie z przyjętą metodyką testów, z wykorzystaniem sprzętu wysokiej klasy. Każdy z pracowników wykonujących badania behawioralne jest zaznajomiony z aktualnie obowiązującymi przepisami dotyczącymi zwierząt doświadczalnych i ich humanitarnego traktowania.

Na ograniczenie ilości wykorzystanych zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów takie jak: stabilna pasza; zrównoważone środowisko; jednorodność grup badanych pod względem

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

wieku, masy ciała oraz płci (samce); równy okres kwarantanny; ten sam/znany eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur.

W celu uzyskania wiarygodnie istotnych statystycznie wyników każda z grup doświadczalnych liczyć będzie 10 zwierząt.

Należy podkreślić, że planowane badania dotyczące aktywności przeciwbólowej różnych form kwasu tolfenamowego wymagają obserwacji całego organizmu, stąd nie można w nich zastosować metody wykluczającej wykorzystanie zwierząt doświadczalnych. Zastosowanie zwierząt w planowanym doświadczeniu pozwoli bowiem na poznanie działania badanych substancji na cały organizm i będące podstawą jego funkcjonowania tkanki, a także oceni wzajemne interakcje między nimi. Jest to niemożliwe przy zastosowaniu procedur *in vitro*, czy *in silico*.

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.