

## NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu:

*Wyznaczenie biodostępności dla ośmiu nowych związków przeciwnowotworowych badanych na modelu myszy domowej.*

2. Czas trwania projektu: 4 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): farmakokinetyka, terapia przeciwnowotworowa, opracowywanie leków

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.

Analiza farmakokinetyczna (PK) jest podstawowym badaniem wykonywanym na zwierzętach, najczęściej na myszach, w szeregu badań prowadzących do otrzymania każdego leku. Jest ono wykonywane po potwierdzeniu *in vitro* specyficzności i aktywności działania danej substancji na liniach komórkowych. Związki, dla których wykonywana będzie analiza PK spełniły wymagania w zakresie specyficzności i aktywności w przeprowadzonych badaniach *in vitro*. Dzięki badaniu PK możliwe będzie ustalenie takich parametrów farmakokinetycznych jak: stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ), biologiczny czas półtrwania ( $T_{1/2}$ ), biodostępność doustna (F) danej substancji w organizmie żywym. Informacje te są

ważne przy wyborze substancji kandydujących na skuteczny lek przeciwnowotworowy, charakteryzujących się najkorzystniejszymi parametrami PK.

Celem projektu jest analiza właściwości farmakokinetycznych 8 nowych, oryginalnych związków w organizmie myszy. Przed przystąpieniem do testów klinicznych z udziałem pacjentów substancje muszą być najpierw przebadane w organizmie zwierzęcia. Do tego celu standardowo stosuje się model myszy, ze względu na jego dużą dostępność, niewielkie wymagania bytowe oraz łatwość w uzyskaniu materiału do badań (krew, narządy). Uzyskane wyniki pozwolą na ustalenie doustnego schematu podania testowanych związków w późniejszych badaniach, mających na celu wykazanie aktywności przeciwnowotworowej *in vivo*.

Schemat badania:

1. Wyznaczenie krzywej kalibracyjnej z materiału biologicznego (krew i narządy) pozyskanego od myszy z grupy kontrolnej (nie otrzymujących substancji badanej).
2. Jednokrotne podanie myszom 8 testowanych substancji dwiema drogami: dożylną i doustną.
3. Pobranie od myszy krwi i narządów w wyznaczonych punktach czasowych (od momentu podania) w celu wyznaczenia parametrów farmakokinetycznych substancji.

Badania, które zostaną przeprowadzone przyczynią się do wprowadzenia skutecznego leku przeciwnowotworowego do praktyki klinicznej i pomogą w przyszłości zwalczać choroby nowotworowe u ludzi. Doświadczenia niosą zatem pozytywny skutek dla całego społeczeństwa, w którym coraz więcej osób choruje na nowotwory.

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

Mysz domowa (*Mus musculus*) 360 samic w wieku 5-7 tygodni

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

Doświadczenie zostało zaplanowane i zaprojektowane przy uwzględnieniu zasady 3R.

**ZASTĄPIENIE** - Dane, które chcemy uzyskać podczas badania farmakokinetycznego nie są możliwe do uzyskania żadną inną alternatywną metodą w warunkach *in vitro* lub *in silico*, gdyż metody alternatywne nie w pełni odzwierciedlają warunki istniejące w żywym organizmie. Niezbędne jest zatem wykorzystanie zwierząt w celu określenia właściwości ADME (absorpcja, dystrybucja, metabolizm i eliminacja) badanych związków w żywym organizmie. Model myszy jest powszechnie stosowany w badaniach farmakokinetyki związków przeciwnowotworowych oraz możliwym do

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

wykorzystania gatunkiem w późniejszych badaniach toksykologicznych i określających aktywność przeciwnowotworową. Zatem użycie myszy jest niezbędne do prowadzenia badań nad nowymi substancjami leczniczymi do stosowania u ludzi.

**OGRANICZENIE** - Dotychczasowe doświadczenia pozwalają stwierdzić, że przewidziane liczebności zwierząt przypadających na punkt czasowy (tj. 3) są minimalne, ale wystarczające do wyznaczenia podstawowych parametrów farmakokinetycznych. Liczbę tę ustalono na podstawie wcześniej realizowanych badań farmakokinetycznych. Tylko związki, które spełniły określone kryteria w zakresie specyficzności (modelowanie komputerowe *in silico*) i aktywności (hamowanie biomarkera *in vitro*), będą poddane ocenie parametrów farmakokinetycznych z udziałem zwierząt. Analiza farmakokinetyki testowanych związków pozwoli na wybór związku o najlepszym profilu PK, a jego potencjał przeciwnowotworowy będzie potwierdzony w modelach onkologicznych oraz wejdzie do badań toksykologicznych w przyszłości. Zastosowanie w protokole substancji badanych w ściśle określonym stężeniu oraz powtarzalną techniką przez te same osoby umożliwi otrzymanie precyzyjnych i wiarygodnych wyników.

**UDOSKONALENIE** - Badania farmakokinetyczne będą prowadzone na zwierzętach pochodzących z certyfikowanych źródeł, hodowanych w odpowiednich dla danego gatunku warunkach, przez doświadczonych i przeszkolonych osobę, dbając o to, by badania przeprowadzone zostały zgodnie z ustalonym protokołem, w sposób ograniczający stres zwierzęcia. Za zapewnienie dobrostanu i komfortu będzie odpowiedzialny wykwalifikowany personel techniczny. Zwierzęta będą również pod stałą opieką personelu weterynaryjnego. Zaproponowane badanie należy do kategorii dotkliwości łagodnej, co oznacza, że zwierzęta nie będą doznawały bólu i cierpienia. Substancje znieczulające, środek do eutanazji oraz warunki, w jakich utrzymywane będą zwierzęta są zgodne z wytycznymi dla wybranego do badań gatunku. W celu zapewnienia niezbędnego urozmaicenia środowiska gryzoni, przyczyniającego się do poprawy ich dobrostanu, klatki zostaną wzbogacone w materiał gniazdujący i klocki z drewna osikowego. Planowane procedury opisane we wniosku nie będą powodować cierpienia i dystresu u zwierząt. Jednakże zwierzęta, u których zaobserwuje się oznaki bólu będą humanitarnie uśmiercane.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.