

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu: Badania nad farmakokinetyką nowych selektywnych agonistów receptora 5-HT<sub>1A</sub> u myszy i szczurów

1. Czas trwania projektu: 3 lata

2. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): farmakokinetyka, agoniści receptora 5-HT<sub>1A</sub>, dystrybucja do tkanek

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.

Celem planowanych badań jest ocena farmakokinetyki nowych selektywnych agonistów receptora 5HT<sub>1A</sub> u myszy i szczurów. Związki te wykazywały wysoką aktywność przeciwdepresyjną w testach behawioralnych na zwierzętach. Ponieważ wyniki przeprowadzonych wcześniej badań farmakologicznych nad tymi związkami na różnych gatunkach i szczepach zwierząt różniły się istotnie, pomimo podania tych samych dawek, w niniejszym eksperymencie zostanie porównana farmakokinetyka nowych związków u myszy i szczurów oraz pomiędzy dwoma szczepami szczurów: Wistar i Sprague-Dawley, celem wyjaśnienia przyczyn obserwowanych różnic. Do badań zostanie skierowanych kilka najaktywniejszych związków, wybranych spośród 100 nowo zsyntetyzowanych molekuł. Badane związki zostaną podane zwierzętom w dawkach skutecznych w badaniach farmakologicznych drogami: dożylną, dootrzewnową i dożołądkową. Na dwa dni przed podaniem związków, część szczurów zostanie poddana kaniulacji żyły szyjnej. Próbkę krwi do oznaczeń będą pobierane z kaniuli po różnych czasach od chwili podania tych związków. Ponadto część nieskaniulowanych szczurów otrzyma badane związki i zostanie humanitarnie uśmiercona po trzech

różnych czasach celem pobrania narządów tj. mózg, nerki, wątroba, płuca, serce, jelita. Celem zbadania farmakokinetyki badanych związków u myszy, konieczne będzie uśmiercenie 3 zwierząt na każdy punkt czasowy. Oznaczenia stężeń badanych związków będą prowadzone z wykorzystaniem opracowanych i zwalidowanych wcześniej metod HPLC z detekcją UV. Wyniki badań dostarczą danych na temat właściwości farmakokinetycznych nowych, obiecujących agonistów receptora 5HT<sub>1A</sub> u myszy i szczurów. Ponadto umożliwią prawidłową interpretację wyników wcześniejszych badań farmakologicznych, a także staną się punktem wyjścia do dalszych prac rozwojowych nad tymi związkami.

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

W doświadczeniu planowane jest wykorzystanie 240 szczurów szczepu Wistar, 120 szczurów szczepu Sprague-Dawley oraz 450 myszy CD-1.

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

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: EBSCO; PUBMED; ScienceDirect; Web of Science. Wykorzystałam następujące słowa kluczowe: pharmacokinetics, 5-HT<sub>1A</sub> agonists, tissue distribution, mice, rats. Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że zastosowanie procedury kaniulacji, czyli wszczepienia cewnika do żyły szyjnej szczura, umożliwia ograniczenie liczby zwierząt w zaplanowanym doświadczeniu. Kaniulacja daje możliwość pobierania wielu niedużych próbek krwi w różnych punktach czasowych od podania związków badanych. Dzięki temu od jednego zwierzęcia można pozyskać cały profil farmakokinetyczny, więc wyniki badań będą bardziej powtarzalne, a liczebność próby badanej ograniczona. Szczur jest zwierzęciem o najniższym możliwym poziomie rozwoju, dla którego można wykonać procedurę wszczepienia cewnika w celu przeprowadzenia badania farmakokinetycznego. W przypadku myszy, ze względu na małą objętość krwi, jaką można uzyskać od jednego zwierzęcia, w badaniach farmakokinetycznych konieczne jest poświęcenie zwierzęcia na każdy punkt czasowy celem otrzymania próbki krwi do oznaczenia stężenia badanego związku. Liczba szczurów planowana do kaniulacji (po 4 zwierzęta na każdy badany związek), jest minimalna z punktu widzenia prawidłowej oceny statystycznej uzyskanych wyników. W przypadku myszy oraz szczurów w badaniach dystrybucji tkankowej zostanie poświęcona minimalna liczba zwierząt (n=3) na każdy punkt czasowy. Ponadto w odniesieniu do szczurów badania dystrybucji zostaną przeprowadzone jedynie w 3 punktach czasowych, co pozwoli na istotne zmniejszenie liczby zwierząt w tych badaniach. Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam również, że przedstawione

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

we wniosku procedury są szeroko stosowane w badaniach farmakokinetycznych nad nowymi związkami o potencjalnym zastosowaniu w terapii w laboratoriach na całym świecie. Co więcej, w badaniach testowane będą jedynie najaktywniejsze związki, spośród ponad 100 nowo zsyntetyzowanych, które zostały wytypowane na podstawie wyników badań behawioralnych. Nagromadzony materiał badawczy pozwoli na wytypowanie najlepszego kandydata do dalszych prac rozwojowych. Ponadto przeprowadzenie badań farmakokinetycznych u dwóch gatunków zwierząt i dwóch najczęściej stosowanych w badaniach farmakologicznych szczepów szczurów pozwoli na wyjaśnienie przyczyn zróżnicowania w odpowiedzi na badane związki w testach behawioralnych. Procedury związane z planowanymi eksperymentami cechuje łagodna do umiarkowanej kategoria dotkliwości. W trakcie badań zostaną podjęte wszelkie działania mające na celu ograniczenie bólu czy stresu, np. poprzez użycie środków znieczulających i przeciwbólowych. Brak jest danych dotyczących alternatywnych metod badawczych w zakresie poznania farmakokinetyki związków egzogennych w żywym organizmie. Badania *in silico* oraz *in vitro* dostarczają jedynie orientacyjnych danych na temat farmakokinetyki badanych związków, często nie potwierdzających się w warunkach *in vivo*.