

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu Nowe hybrydowe związki z układem pirolidyno-2,5-dionu lub imidazolidyno-2,4-dionu i ich wpływ na aktywność w ośrodkowym układzie nerwowym

2. Czas trwania projektu **3 lata**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) aktywność przeciwdrgawkowa, związki hybrydowe, pochodne pirolidyno-2,5-dionu, pochodne imidazolidyno-2,4-dionu

4. 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.

Celem projektu jest ocena aktywności przeciwdrgawkowej ok. 60 nowych oryginalnych związków hybrydowych, pochodnych pirolidyno-2,5-dionu lub imidazolidyno-2,4-dionu o potencjalnym wpływie blokującym zarówno kanały jonowe (sodowe i wapniowe) jak i transporter kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Struktury związków zostały zaprojektowane jako hybrydy zawierające ugrupowania obecne w lekach przeciwpadaczkowych: etosuksymidzie i fenytoinie, połączone z fragmentami strukturalnymi występującymi w tiagabinie i zonisamidzie, nowszych lekach przeciwpadaczkowych. Wyniki badań ostatnich lat wykazały, że łączenie fragmentów strukturalnych znanych leków w związkach hybrydowych może przyczynić się do poszerzenia spektrum działania, nasilenia skuteczności oraz

poprawy profilu bezpieczeństwa otrzymanych połączeń, w porównaniu z ich pierwowzorami. Ponadto, zaprojektowane połączenia będą mogły, podobnie jak leki przeciwpadaczkowe, wykazywać oprócz aktywności przeciwdrgawkowej, także działanie przeciwbólowe, czy stabilizujące nastrój. Badanie aktywności przeciwdrgawkowej przeprowadzone będzie w trzech zwierzęcych modelach drgawek padaczkowych, które uważane są za podstawowe testy przedkliniczne identyfikujące kandydatów na nowe, skuteczne leki przeciwpadaczkowe. Aktywność w tych testach może skutkować ich potencjalną efektywnością w różnych typach padaczki u człowieka - napadach uogólnionych toniczno-klonicznych, napadach nieświadomości oraz napadach częściowych.

Badania farmakologiczne oceniające aktywność przeciwdrgawkową będą składać się z dwóch części, mianowicie badań przesiewowych identyfikujących dany efekt biologiczny oraz poszerzonych, których celem będzie określenie parametrów farmakologicznych dawki efektywnej (ED_{50}) w testach drgawkowych i neurotoksycznej (TD_{50}) w teście obracającego się pręta. Badania te będą prowadzone w schemacie postępowania szeroko publikowanym w piśmiennictwie naukowym dotyczącym poszukiwania nowych leków przeciwpadaczkowych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Zaplanowane badania będą wykonane na samcach myszy (Krf) CD-1 w liczbie 1544.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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

Opis zasad 3R:

ZASTĄPIENIE

Zaproponowane testy *in vivo* należą do metod służących do określenia własności przeciwdrgawkowych i neurotoksycznych nowo zsyntetyzowanych związków na a celowość ich zastosowania ma swoje

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

uzasadnienie w literaturze naukowej, niezwykle szeroko przedstawionej w wielu naukowych bazach danych. Metodyka tych doświadczeń jednoznacznie wskazuje na gatunek zwierząt wykorzystywany do prawidłowego wykonania doświadczenia i uzyskania wiarygodnego wyniku. Myszy są najbardziej właściwym gatunkiem do wykonania zaplanowanych doświadczeń, nie jest więc możliwe zastąpienie badań na modelach *in vivo* innymi, które nie wymagałyby udziału zwierząt.

OGRANICZENIE

Do badań wykorzystana będzie najmniejsza możliwa liczba zwierząt, niezbędna do późniejszej weryfikacji obliczeń statystycznych 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 np. w przypadku braku istotnej aktywności farmakologicznej nie będzie badane działanie niższych dawek, co spowoduje ograniczenie liczby zwierząt użytych w badaniach.

UDOSKONALENIE

Wszystkie badania zostaną przeprowadzone przez doświadczonych eksperymentatorów w sposób humanitarny, aby zadawać zwierzętom jak najmniej cierpienia. Każdy z pracowników wykonujących badania jest zaznajomiony z aktualnie obowiązującymi przepisami dotyczącymi zwierząt doświadczalnych. Ponadto, zwierzęta wykorzystywane w doświadczeniach będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby na ile to możliwe ograniczyć ból, cierpienie i dystres.

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.