

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

9měsíční studie toxicity po opakovaném orálním podání s toxikokinetikou a měsíčním přežitím na psech, č. studie 24/17/L

Doba trvání projektu pokusů Délka aklimatizace zvířat bude minimálně 7 dnů. Samotné provedení studie bude v délce 10 měsíců. Provedení studie je plánováno do konce roku 2019.

Klíčová slova - maximálně 5 Toxicita, pes, neuroprotektivita

Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☐ | základní výzkum |
| ☐ | translační nebo aplikovaný výzkum |
| ☒ | vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků |
| ☐ | ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat |
| ☐ | zachování druhů |
| ☐ | vyšší vzdělávání nebo odborná příprava |
| ☐ | trestní řízení a jiné soudní řízení |

Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Cílem studie je stanovení toxikologického a toxikokinetického profilu testované látky u psů po 9měsíčním opakovaném orálním podání, zhodnocení přetrvávajících účinků po měsíční periodě bez aplikace a zhodnocení bezpečnostních kritérií pro podání člověku. Testovaná látka pro svůj neuroprotektivní účinek má být používána k dlouhodobé léčbě neurodegenerativních onemocnění. Výsledky poskytnou informace o C_{max} , T_{max} a AUC a toxicitě po dlouhodobém podání. Na základě informací zadavatele byla již látka testovaná u psů v studiích s 1 a 3měsíčním podáním. Zkoušení je vyžadováno v rámci registrace EMA (ICH M3(R2)) a neexistuje pro něj alternativní metoda.

Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů (jak by mohlo být dosaženo pokroku ve vašem vědním oboru nebo jaký přínos by z něj člověk či zvířata mohli mít)

Stanovení toxikologického, toxikokinetického profilu a zhodnocení bezpečnostních kritérií testované látky jejíž plánované použití je při dlouhodobé léčbě neurodegenerativních onemocnění u lidí.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Laboratorní pes plemene Beagle v počtu 48 psů (24 samců, 24 samic) ve věku 5-9 měsíců. Uvedený počet je konečný.

Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?

Vzhledem k designu studie a výsledků z předchozích studií se nepředpokládá výrazné zhoršení životní pohody zvířat ani u vyšších dávek testované látky. Všechna zvířata v moribundním stavu, na konci aplikace a na konci rekonvalescenčního budou utrácena v hluboké anestézii (Thiopental) s vykrvením a podrobena patologickému vyšetření s následnou histopatologií.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.

Pro zjištění toxicity po dlouhodobém a toxikokinetického profilu (C_{max} , T_{max} a AUC) testované látky neexistuje alternativní metoda (viz použité zdroje). Pokus bude probíhat v souladu se směrnicemi ICH (International Conference on Harmonisation) M3(R2) pro preklinické hodnocení farmaceutik.

Použité zdroje:

<http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&mid=WC0b01ac0580027548

Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.

Studie je prováděna na dostatečném počtu zvířat, tak aby získané výsledky poskytly požadované informace o toxicitě a kinetických parametrech testované látky.

Šetrné zacházení se zvířaty: Vysvětlete volbu druhu zvířat, a proč se v případě tohoto zvířecího modelu jedná o nejšetrnější použití z hlediska vědeckých cílů.

Vysvětlete obecná opatření, která budou přijata za účelem snížení újmy způsobené zvířatům na minimum.

Pes plemene beagle je vhodný zvířecí model jako zástupce „ne-hlodavců“ pro daný typ studie. Veškeré úkony (aplikace, odběry krve apod.) jsou prováděny obdobně, jak je tomu běžné v humánní a veterinární praxi. Množství odběrů (max. 8 odběrů v průběhu 24 hodin) ani objem jednotlivých vzorků odebrané krve (4 ml/odběr) nepředstavuje pro zvířata nepřiměřenou zátěž či neúměrné utrpení. Pokud bude použita aplikace žaludeční sondou, což je standardní způsob aplikace větších objemů testované látky, nebude použita sedace ani lokální znecitlivění. Psi jsou v průběhu této aplikace fixováni laborantkou na vyšetřovacím stole a sonda je zavedena přímo do žaludku. Celý proces trvá cca 1 minutu, zvířata jsou při aplikaci klidná, nekladou žádný odpor. Sedace nebo lokální znecitlivění je pro zvířata zbytečná zátěž a při získávání dat pro toxikokinetiku by sedace mohla ovlivnit metabolismus látky a zkreslit výsledky studie.