

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

90denní studie toxicity po opakovaném orálním podání s toxikokinetikou a měsíčním přežitím na psech.

Doba trvání projektu pokusů	Délka aklimatizace zvířat bude minimálně 7 dnů. Samotné provedení studie bude v délce 3 měsíců. Provedení studie je plánováno do konce roku 2019.
-----------------------------	---

Klíčová slova - maximálně 5	Toxicita, pes, chronický zánět střev
-----------------------------	--------------------------------------

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 zhodnotit toxicitu a kinetické parametry testované látky po opakovaném 90denním perorálním podání psům. Výsledky poskytnou informace o toxicitě testované látky a kinetických parametrech (C_{max} , T_{max} a AUC) nezbytné pro potřeby registrace. Testovaná látka jako analog pyrimidinu má protizánětlivé účinky a její plánované využití v humánní medicíně je při léčbě chronického zánětlivého onemocnění tlustého střeva. Testování bude probíhat v souladu se směrnicemi ICH (International Conference on Harmonisation) M3(R2), S3A a CPMP/SWP/1042/99 pro preklinické hodnocení farmaceutik. Na základě informací od zadavatele a předchozích studií je testovaná látka netoxická pro myši a potkany a samotná studie bude vycházet z výsledků předchozích studií.

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 léčbě chronického zánětlivého onemocnění tlustého střeva u lidí.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Laboratorní pes plemene Beagle v počtu 32 psů (16 samců, 16 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 utracena 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 poskytl 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.