

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)**Název projektu pokusů**

Pilotní farmakokinetická studie po jednorázovém intravenózním a intranasálním podání u makaka rhesuse (*Macaca mulata*).

Doba trvání projektu pokusů v měsících

1

Klíčová slova

farmakokinetika

makak rhesus

dopaminový neurotrofní faktor

intravenózní

intranasální

Účely projektu pokusů

Translační a aplikovaný výzkum: Jiné poruchy u lidí [PT32]

Použití pro legislativní účely a běžnou výrobu: Zkoušení toxicity a jiné zkoušky bezpečnosti včetně farmakologie [PRTS]

0

0

Cíle projektu pokusů

Cílem pilotní studie je vyhodnocení základního farmakokinetického profilu a přestupu testované látky přes hematoencefalickou bariéru po jednorázové intravenózní a intranasální aplikaci. Testovanou látkou je rekombinantní lidský mozkový dopaminový neurotrofní faktor (fhCDNF). Dopaminový neurotrofní faktor slouží jako neuroprotektor dopaminergních neuronů. Zamýšleným využitím testované látky je stabilizace zdravotního stavu lidí s Parkinsonovou nemocí.

Studie poskytne základní farmakokinetickou charakteristiku testované látky pro další vývoj aplikační formy testované látky a pro následné preklinické studie v režimu správné laboratorní praxe pro potřeby registrace. Na základě informací od zadavatele byl NOAEL u nehumánních primátů při přímé intracerebrální jednorázové aplikaci 6,6 mg/zvíře a kumulativních 13,0 mg aplikovaných v osmi intracerebrálních aplikacích na měsíční bázi.

Potenciální přínosy projektu pokusů

Studie poskytne základní farmakokinetickou charakteristiku testované látky pro další vývoj aplikační formy testované látky a pro následné preklinické studie v režimu správné laboratorní praxe pro potřeby registrace. Zamýšleným využitím testované látky je stabilizace zdravotního stavu lidí s Parkinsonovou nemocí.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

Jednorázová intravenózní a intranasální aplikace. Odběry krve a cerebrospinálního moku v rámci farmakokinetického vyšetření. Měření tělesné hmotnosti. Klinické sledování zdravotního stavu.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků

Nejsou očekávány závažné toxické účinky po jednorázové intravenózní a intranasální aplikaci. Vzhledem k počtu odběrů krve a odběru cerebrospinální tekutiny, může dojít k střednímu zhoršení životních podmínek.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu

Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
	Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
makak rhesus (<i>Macaca mulatta</i>) [A21]	0	0	6	0

0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0

Druhy a přibližné počty zvířat, která nebudou na konci pokusu usmrcena, a předpokládané nakládání s nimi			
Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat		
	Opětovné použití	Navrácení do chovu, do přírodního stanoviště	Do zájmového chovu
makak rhesus (Macaca mulatta) [A21]	6	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0

Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty

Zvířata po ukončení pokusu budou vrácena do chovných stájí, po dostatečné wash-out periodě, která zabezpečí kompletní rekonvalescenci a po prohlídce veterinárním lékařem mohou být znovu využita.

Uplatňování 3R

Nahrazení používání zvířat

Alternativní metoda pro stanovení základního farmakokinetického profilu a přestupu testované látky přes hematoencefalickou bariéru po jednorázové intravenózní a intranasální aplikaci neexistuje, viz použité zdroje. Design studie se řídí platným doporučením pro provádění ne-klinického testování látek určených k léčbě lidí.

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

Pilotní studie je prováděna na dostatečném počtu zvířat (6), tak aby získané výsledky poskytly validní informace pro další vývoj aplikační formy testované látky a pro následné preklinické studie v režimu správné laboratorní praxe.

Šetrné zacházení se zvířaty

Se zvířaty bude zacházeno v rámci standardních a schválených postupů práce se zvířaty, které vylučují nehumánní zacházení a minimalizují možný stres a utrpení zvířat na nejnižší možnou úroveň. Veškeré úkony (aplikace, odběry krve, cerebrospinální tekutiny apod.) jsou prováděny obdobně, jak je tomu běžné ve veterinární praxi. Množství a objem odběrů krve v rámci farmakokinetiky (max. 13 odběrů během 24 hodin; max. 2 ml/odběr) a odběrů cerebrospinální tekutiny (7 odběrů během 24 hodin; 0,2 ml/odběr) nepředstavuje pro zvířata nepřiměřenou zátěž či ohrožení zdravotního stavu.

Použité druhy zvířat - vysvětlení

Z důvodu vyhodnocení prostupu testované látky přes hematoencefalickou bariéru je makak vhodný zvířecí model pro blízkou příbuznost s člověkem, podobnost v anatomii nosní dutiny a složením čichového epitelu. Alternativní metoda, která by vyhodnotila základní farmakokinetický profil a přestup přes hematoencefalickou bariéru neexistuje.