

| NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Název projektu pokusů</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Srovnávací toxikokinetická studie po intranasálním podání u psů</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Doba trvání projektu pokusů                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Délka aklimatizace zvířat bude minimálně 7 dní. Samotné provedení studie bude v délce max. 4 dní. Provedení studie je plánováno do 31.07. 2020 nebo do vydání rozhodnutí o udělení oprávnění k použití pokusných zvířat, v případě udělení oprávnění by byl pokus do 31.12. 2020. |
| Klíčová slova - maximálně 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pes, intranasální aplikace, toxikokinetika, antipsychotikum, schizofrenie                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | základní výzkum                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | translační nebo aplikovaný výzkum                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků                                                                                                                                                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat                                                                                                                                                                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | zachování druhů                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | vyšší vzdělávání nebo odborná příprava                                                                                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | trestní řízení a jiné soudní řízení                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Cílem studie je zjištění a srovnání základního toxikokinetického profilu (Cmax, Tmax, AUC) nově vyvíjené formulace účinné látky po intranasálním podání a referenční látky po intramuskulárním podání u psů. Účinná látka je loxapin sukcinát, která svým účinkem působí na blokování dopaminových receptorů v postsynaptických receptorových místech v limbickém systému, kortikálním systému a bazálních gangliích, čímž snižuje halucinace a bludy spojené se schizofrenií. Jedná se o antipsychotikum s antiemetickými, sedativními, anticholinergními a antiadrenergními účinky. Získané výsledky budou použity pro další výzkum nového typu formulace účinné látky po intranasálním podání. Testování bude probíhat v rámci preklinického hodnocení pro potřeby registrace nového typu formulace účinné látky v souladu se směrnicemi ICH (International Conference on Harmonisation) M3(R2) a S3A pro preklinické hodnocení farmaceutik. Existují literární data týkající se použití účinné látky s odlišným způsobem podání (orální, intramuskulární) a intranasálním podáním u potkanů viz. použité zdroje. |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Použité zdroje:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Yin Cheong Wong & Zhong Zuo, Brain Disposition and Catalepsy After Intranasal Delivery of Loxapine: Role of Metabolism in PK/PD of Intranasal CNS Drugs. 2013, Pharm Res. 30(9):2368-84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>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)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Výsledky poskytnou požadované informace o základním toxikokinetickém profilu nově vyvíjené formulace účinné látky po intranasálním podání pro potřeby následného testování.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Laboratorní pes plemene beagle v počtu 6 psů (3 samci + 3 samice), klinicky zdraví dospělí. Uvedený počet je konečný.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ve studii může dojít ke zhoršení dobrých životních podmínek u pokusných zvířat z důvodu většího množství odběrových bodů v průběhu 9 hodin. Závažnost pokusu je na stupni „střední“. Zvířata nebudou na konci pokusu usmrcena, zůstanou v experimentálních stájích, po dostatečné wash-out periodě, která zabezpečí kompletní rekonvalescenci a po prohlídce veterinárním lékařem mohou být znovu využita.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Pro zjištění a srovnání základního toxikokinetického profilu (Cmax, Tmax, AUC) nově vyvíjené formulace účinné látky po jejím intranasálním podání a referenční látky po intramuskulárním podání neexistuje alternativní metoda (viz použité zdroje). Pokus bude probíhat v souladu se směrnicemi ICH (International Conference on Harmonisation) M3(R2) a S3A pro preklinické hodnocení farmaceutik.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Studie je prováděna na minimálním možném počtu zvířat tak, aby získané výsledky poskytly požadované informace o základním toxikokinetickém profilu (Cmax, Tmax, AUC) nového typu formulace účinné látky pro potřeby následného testování.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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 apod.) jsou prováděny obdobně, jak je tomu běžné v humánní a veterinární praxi. Množství odběrů, max. 11 v průběhu 9 hodin, ani objem jednotlivých vzorků odebrané krve (max. 1,0 ml/odběr) nepředstavuje pro zvířata nepřiměřenou zátěž či neúměrné utrpení.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |