

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

Název projektu pokusů

Pilotní studie toxikokinetiky a lokální tolerance po dermálním podání na miniprasatech

Doba trvání projektu pokusů v měsících	1
Klíčová slova	transdermální aplikace
miniprase	0
0	0

Účely projektu pokusů

Translační a aplikovaný výzkum: Nervové a duševní poruchy u lidí [PT24]

Použití pro legislativní účely a běžnou výrobu: Jiné zkoušení účinnosti a tolerance [PR71]

0
0

Cíle projektu pokusů

Cílem studie je posouzení vstřebávání testované látky z náplasti transdermální cestou do krve a vyhodnocení lokální tolerance v místě aplikace. Testovaná látka je na bázi donepezilu. Donepezil je specifickým a reverzním inhibitorem acetylcholiesterázy, což je převládající cholinesteráza v mozku. Používá se k léčbě demence a Alzheimerovy choroby.

Potenciální přínosy projektu pokusů

Donepezil je běžně podáván orálně formou tablet. Podání léčiva prostřednictvím transdermální náplasti by mělo výrazně zefektivnit užívání. Bylo by možné obejít neschopnost případně neochotu polykat tablety u pacientů s chronickou neurologickou poruchou. Zároveň by tento způsob podání měl poskytovat stabilní hladinu léčiva v krvi po delší dobu. Získaná data pomohou zefektivnit podávání léčiva zejména pro rizikové skupiny pacientů.

Na základě informací od zadavatele byla transdermální náplast s jinou testovanou látkou (tizanidin) použita ve studiích na potkanech. V dávce 1.59 mg/zvíře nebyly pozorované žádné nežádoucí účinky na kůži. V dávce 4.26 mg/zvíře byl pozorován velmi mírný erytém v místě aplikace u 8 z 24 zvířat. Tato dávka byla 10x vyšší než normální očekávaná dávka a mírné podráždění bylo způsobeno spíše aktivní složkou než nosičem (transdermální náplastí). Klinické studie s placebem rovněž naznačují velmi nízký potenciál podráždění pokožky.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

Jednorázová intradermální aplikace testované látky prostřednictvím transdermální náplasti. Odběry krve pro TK vyšetření (max. 6 odběrů v průběhu 24 hodin a následně 1 odběr v průběhu 6 dní) v objemu max. 2,0 ml/odběr.

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

Vzhledem k typu testované látky a způsobu podání je předpokládáno maximálně středně závažné zhoršení životní pohody zvířat.

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
prasata (Sus scrofa domesticus) [A14]	0	0	8	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	
prasata (Sus scrofa domesticus) [A14]	8	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 zůstanou v experimentálních stájích MediTox s.r.o., po dostatečné wash-out periodě, která zabezpečí kompletní rekonvalescenci a po prohlídce veterinárním lékařem mohou být znovu využita.				
Uplatňování 3R				
Nahrazení používání zvířat				
K posouzení vstřebávání testované látky z náplasti do krve transdermální cestou a vyhodnocení lokální tolerance je nezbytné použití laboratorních zvířat. Alternativní metoda, neexistuje, viz použité zdroje. Pokus bude probíhat v souladu se směrnicemi ICH (International Conference on Harmonisation) M3(R2) a S3A 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				
Pilotní studie je prováděna na dostatečném počtu zvířat (8 miniprasat), tak aby získané výsledky poskytly validní informace.				
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 apod.) budou prováděny obdobně, jak je tomu běžné v humánní a veterinární praxi. Množství odběrů (max. 6 odběrů v průběhu 24 hodin a následně 1 odběr v průběhu 6 dní) ani objem jednotlivých vzorků odebrané krve (max. 2,0 ml/odběr) nepředstavuje pro zvířata nepřiměřenou zátěž či neúměrné utrpení.				
Použité druhy zvířat - vysvětlení				

Laboratorní miniprase je vhodný model pro daný typ studie, zejména pro studie lokální dráždivosti. Alternativní metoda, která by nahradila použití pokusných zvířat, neexistuje.