

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)				
Název projektu pokusů				
Farmakokinetická studie biodistribuce po jednorázovém intravenózním podání na potkanech				
Doba trvání projektu pokusů v měsících	1			
Klíčová slova	ADME			
potkan	nanočástice			
0	0			
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 studie je stanovení biodistribuce (ADME) testované látky. Testovanou látkou je nově vyvíjená nanočástice (polyaldehyd dextran 70kDa, alanin, dodecylamin). Zmíněná nanočástice by měla sloužit jako nosič cytostatik a zlepšovat jejich dostupnost v cílovém místě, snížit tak jejich potřebnou terapeutickou dávku a tím i snížit riziko vedlejších účinků při cytostatické léčbě lidí. Nanočástice jako taková se vyznačuje minimální toxicitou (MTD u myši >2000 mg/kg). Studie má vyhodnotit případné rozdíly v biodistribuci samotné nanočástice a nanočástice s navázaným epirubicinem (inhibitor antracyklinové topoizomerázy) po intravenózním podání. U běžně používané formy epirubicinu a cytostatik obecně dochází ke snižování účinku volnou migrací z krevního řečiště do necílových tkání. Oproti tomu forma vázaná na dextranové nanočástice (NPs) zvyšuje akumulaci v místě tumorózně změněné tkáně, čímž lze docílit snížení léčebné dávky, případně i dávku cytostatika navýšit bez výrazných negativní projevů toxicity. Provedené srovnávací studie aplikace epirubicinu a epirubicinu vázaného na NPs po jednorázovém a opakovaném podání na myších potvrdily snížení toxicity díky testovaným nanočásticím.				
Potenciální přínosy projektu pokusů				
Snížení toxicity navázaných cytostatik, možnost zvýšení dávek cytostatik bez navýšení toxikologických účinků. Zlepšení akumulace cytostatika v cílové tkáni.				
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány				
Jednorázová 5minutová intravenózní infúze. Odběry moči v metabolické kličce po dobu 1 hodiny. Odběr krve v rámci usmrcení v inhalační narkóze.				
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků				
Očekává se střední stresové zatížení zvířat v rámci 5minutové aplikace.				
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
potkan laboratorní (Rattus norvegicus) [A2]	0	18	234	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	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty				
Vzhledem k nutnosti odběru vzorků tkání po ukončení pokusu budou zvířata v éterové nebo isofluranové anestézii usmrcena dislokací krční páteře.				
Uplatňování 3R				
Nahrazení používání zvířat				
Ke zjištění způsobu vyvolání nežádoucích účinků testované látky na GIT 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				
Studie bude provedena na dostatečném počtu zvířat (39 samců, 39 samic/skupina) tak, aby získané výsledky poskytlly statisticky validní informace o biodistribuci.				
Šetrné zacházení se zvířaty				
Veškeré úkony budou prováděny obdobně, jak je tomu běžné v humánní a veterinární praxi. Naplánovaný design vzhledem k anestezii při usmrcení a odběru krve a způsobu aplikace nepředstavuje pro zvířata nepřiměřenou zátěž či ohrožení zdravotního stavu. Jednorázová aplikace pitné vody z důvodu odběru moče (1 ml/100g) nepředstavuje pro zvířata nepřiměřenou zátěž či neúměrné utrpení.				
Použité druhy zvířat - vysvětlení				

Laboratorní potkan je vhodný model pro daný typ studie. Alternativní metoda, která by nahradila použití pokusných zvířat, neexistuje.