

Akut orális toxicitási vizsgálat (OECD TG 420 (2001))

11. A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója.

Ahhoz, hogy egy gyógyszerjelölt molekula humán kísérleti fázisba lépjen, elengedhetetlen, hogy előzetesen meggyőződjünk annak ártalmatlanságáról. Ehhez állatokon, nemzetközi hatósági szabályozás hatálya alá tartozó, toxikológiai vizsgálatokat kell végezni. Ezek a toxikológiai vizsgálatok úgy vannak megtervezve, hogy a lehető legkevesebb állatot használjuk fel és az állatokat ne tegyük ki szenvedésnek. A toxikológiai vizsgálatokat minden esetben megelőzi a sejteken, sejttenyészeteken végzett vizsgálatok. Ezek eredményeiből tudunk következtetni a toxicológiai vizsgálatok kezdő dózisára. Az állatokon kapott toxikológiai eredmények alapján lehet számolni a humán kipróbálás kezdeti dózisait.

A vizsgálatok során az OECD 420/2001 európai direktíva szerint járunk el. A módszer alapelve, hogy csak közepesen mellékhatást mutató/toxikus dózisokat alkalmazunk, amelyek várhatóan nem okoznak elhullást a kísérleti állatokban. A modern toxikológiai vizsgálatokban sosem az a acél, hogy az állatokon az elhalálozást vizsgáljunk. A vizsgálat célja, hogy a vizsgálati anyagot mérgezési kategóriába tudjuk sorolni a Globálisan Harmonizált rendszer szerint (GHS).

Az akut orális toxikológiai vizsgálatok során az állatokat egyszeri alkalommal, szájon át kezelik bizonyos mennyiségű vizsgálati anyaggal. Az állatokat folyamatos megfigyelés alatt tartják az elkövetkező két hétben, figyelve a viselkedésüket, külső jegeket, melyek nem várt hatásokra és/vagy toxikus tünetekre utalhatnak. A vizsgálat során egy dózissal maximálisan csak 5 db állatot kezelhetnek. A vizsgálat két részből áll. Az első lépésben meghatározzák 1-1 állaton azt a koncentrációt, mely nyilvánvalóan toxikus, de még nem halálos. A vizsgálat során először csak egy db állatot kezelnek a kezdő dózissal, hogy lássák, a hatását az állaton, ill. csökkentse azon állatok számát, amelyeket esetleg károsíthat a vizsgálati anyag. Ha ez a dózis nem mutat mérgezéses tünetet, akkor második lépésben, emelik a dózist, míg meg nem találják azt a dózist, amely már nyilvánvaló toxikus hatást fejt ki. Ez után megismétlik a vizsgálatot még négy állaton. Így az egy kísérletben felhasználható állatok száma maximum öt.

Ezen elvek szerint az állatkísérletekben elvárt 3R szabályt szem előtt tudjuk tartani. Ésszerű tervezésével és *in vitro* előkísérletekkel a toxikológiai vizsgálatokhoz felhasznált állatok számát minimális szinten tudjuk tartani. Az állatok szenvedéseit szintén a minimális mértéken tudjuk tartani azzal, hogy a dóziszválasztás során sohasem az a cél, hogy az alkalmazott dózis elhulláshoz vezessen. A helyettesítés

elvét is figyelembe tudjuk venni, hiszen a jelenleg elérhető adatbázisok és toxikológiai szakértői rendszerek lehetőséget adnak arra, hogy még az állatkísérletek előtt, csupán in vitro rendszereken kapott eredmények alapján, mérlegelhessük az adott vegyület toxikológiai potenciálját.