

## Dózis és formula tolerálhatósági vizsgálat farmakológiai vizsgálatok dóziszválasztásához

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója:

A farmakológia a dózis-hatás összefüggéseket tanulmányozza. Az in vivo farmakológiai modelleken történő vizsgálatokat megelőzően múlhatatlanul szükséges ismerni, hogy a vizsgálandó dózisokat és az alkalmazni kívánt tesztanyag-formulációkat tolerálják-e az adott kísérleti állatfaj egyedi. A projekt célja egy szűk körű, esetenként 3 egyedben elvégzendő vizsgálat, melynek során megbizonyosodunk arról, hogy a gyógyszerjelölt a farmakológiai állatkísérletek során alkalmazandó dózisban beadható a kísérleti állatoknak olyan klinikai tünetek megjelenése nélkül, melyek az állat intenzív fájdalmára, és/vagy a vizsgálat értékelhetőségét megkérdőjelező fiziológiai állapotváltozására utalnak.

Milyen előnyök származhatnak a projektből, amelyek indokolttá teszik az a kísérleti állatoknak szenvedés, fájdalom vagy félelem formájában okozott ártalmat?:

A projekt nélkülözhetetlen az élő állaton végzett farmakológiai vizsgálatok megkezdése előtt, hogy ne fordulhasson elő, hogy egy váratlan, súlyos klinikai tünet a farmakológiai vizsgálatok során jelenjen meg, ami lényegesen nagyobb számú állatot érinthet. Adott gyógyszerjelöltet, adott dózisban alkalmazva akkor tekintünk tolerálhatónak, ha a kezelés során, illetve az azt követő 48 órás megfigyelés alatt klinikai tüneteket nem okoz, vagy ha a tünetek enyhék, beavatkozás nélkül, rövid idő alatt rendeződnek.

A felhasználni kívánt állatok száma és faja: 300 egér és 150 patkánypatkány a projekt 5 éves periódusa alatt.

A projekt kapcsán mi történik az állatokkal, mik a várható mellékhatások, mi a kísérletek súlyossági besorolása és mi az állatok sorsa a kísérlet befejezése után?

A vizsgálatot során 3 egeret, vagy patkányt kezelünk az adott gyógyszerjelölttel. A kezelés történhet szájon át gyomorszondán keresztül, intravénásan, a farokvénába beadva, vagy intraperitoneálisan a hasüregbe beadva. A kezeléseket és az állatok állapotának megfigyelését különös figyelemmel végezzük. A kezelést követő 1 órában az állatokat folyamatosan megfigyeljük, majd állapotukat 48 órán keresztül, naponta többszöri ellenőrzéssel követjük. A tapasztalható tüneteket jegyzőkönyvezzük.

A kezelések során a beadás alatt esetlegesen fellépő súlyos klinikai tünetek esetén a formuláció beadását azonnal meg kell szakítani, lehetőség szerint úgy, hogy később a beadott dózist meg lehessen határozni. A súlyos klinikai tünetet mutató állatok életét haladéktalanul, kíméletesen kell kioltani.

Az engedélyezettetni kívánt kísérletek az „enyhe kísérlet” kategóriába tartoznak, azaz olyan kísérletek, amelyek során az állatot valószínűsíthetően rövid ideig tartó enyhe fájdalom éri, és ez az állat jólétét vagy általános állapotát számottevően nem befolyásolja - ami a farmakológiai vizsgálatok értékelhetőségének alapfeltétele.

3R elvének alkalmazása :

1. Helyettesítés: A vizsgálat jelen tudásunk szerint nem helyettesíthető.

Az élő állatokon végzett vizsgálatokat széleskörű in vitro vizsgálatok előzik meg. Az in vitro vizsgálatokban hatásosnak bizonyuló vegyületeket további, specifikus sejttenyészeteken, vagy szervdonorként feláldozott állatok túlélő szervkészítményeinek felhasználásával végzett vizsgálatokkal szűrjük. Élő állaton végzett vizsgálatra csak azok a molekulák kerülhetnek, amelyek hatékonyságát a szűrővizsgálatok eredményei valószínűsítik.

2. Csökkentés: Ha a vizsgálat során az állat tünetmentesnek bizonyult a vizsgálati anyagok várható kiürülése után (minimum 5 nap) az állat ismételt vizsgálatba vonható. Az állat állapotának megítélésében bárminemű bizonytalanság a további vizsgálatokból való kizárást vonja maga után.

A kísérleti csoportok létszámát úgy határozzuk meg, hogy a vizsgálat értékeléséhez minimálisan szükséges, de még elégséges legyen.

3. Finomítás: A vizsgálatokban alkalmazandó dózisok meghatározása az in vitro sejt-toxicitási vizsgálatok, valamint az adott struktúrkörbe tartozó vegyületekkel már korábban elvégzett in vivo vizsgálatok tapasztalatai alapján, nagy körültekintéssel történik. Egy faj egyetlen egyedénél tapasztalt súlyos tünet is kizárja, hogy a későbbiekben az adott kezelési úton az adott, vagy annál magasabb dózisu kezelést a faj újabb egyedén megismételjük.