

Farmakokinetika és metabolizmus vizsgálatok

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A tudomány jelenlegi állása szerint az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek biztonságossága és hatékonysága csak emberen végzett klinikai vizsgálatokkal igazolható. Belátható, hogy ha nem rendelkeznének előzetesen a gyógyszerjelöltek elővizsgálatára (adagolás, hatásosság, ártalmatlanság stb.) vonatkozó támpontokkal, etikailag kifogásolható kockázatoknak tennénk ki a klinikai vizsgálatra jelentkezőket.

A gyógyszerkutató/fejlesztés során alapvető fontosságú annak ismerete, hogy a szervezetbe juttatott gyógyszerjelölt eljut-e a hatás helyére. A farmakokinetikai vizsgálatokkal megállapítható a gyógyszerjelölt szervezetben való felszívódása, megoszlása, lebomlása és kiürülése. A hatóanyag, ill. bomlástermékeinek (metabolitjainak) a szervezeten belüli követése (farmakokinetikai jellemzése) fontos információkat szolgáltat a hatóanyag hatását, mellékhatását illetően. A központi idegrendszerben ható molekulák esetében a szisztémás keringésbe bekerült (felszívódott) hatóanyag mennyiségi meghatározása mellett elengedhetetlen az agyszöveti koncentráció (agyi penetráció) ismerete.

A gyógyszerjelölt molekulák állati szervezetben való követésének egyik speciális eszköze az automatizált farmakológiai rendszer használata, ahol a kezelés és a mintavétel számítógép által vezérelt módon történik. A kísérleti állatba egy műtét során kanülöket helyezünk be, majd a felépülése után a rendszerben a mindennapi élettevékenységének megzavarása nélkül éber, szabadon mozgó állapotban vizsgáljuk. A műtéti terület védelme érdekében az állatokat egyedileg helyezzük el, az ebből eredő stresszt ellensúlyozza a ketrecek átlátszó plexi fala; az állatok nincsenek egymástól teljesen elszigetelve. A kezelés és mintavétel közben mentesülnek a további emberi beavatkozásoktól, az anesztézia, a kezelési és vérvételi eljárások okozta stressztől és az esetleges vele járó fájdalomtól. Ebben a részletes farmakokinetikai vizsgálatban lehetővé válik olyan adatok gyűjtése, ami más vizsgálati módszerrel nem kinyerhető vagy csak sokkal nagyobb állatszám esetén határozható meg. Így a vizsgálat alkalmas arra, hogy a teljes felhasználandó állatszámot csökkentjük, kevesebb állat felhasználásával több adat megszerzésére van lehetőségünk. A rendszerben lehetőség van mikrodialízis technika alkalmazására is, amelyben egy műtét során a vizsgálandó szövetbe behelyezett probe-okon keresztül nyerünk biológiai mintát. Így lehetővé válik a beadott vizsgálati anyag és az általa kifejtett farmakológiai hatásra jellemző endogén anyagok lokális koncentráció-meghatározása a vizsgálati állat különböző szöveteiben (pl. különböző agyi régiókban). Így ez a módszer alkalmas a vizsgált anyagok koncentrációinak igen pontos időbeli és térbeli változásának követésére. A kapott eredmények felhasználásával nagyobb valószínűséggel tudjuk előre jelezni a humán vizsgálatokban várható hatás/mellékhatásokat.

Tekintettel arra, hogy a vizsgálatok tárgya a tesztanyag és az egész élő szervezet kölcsönhatása, ezeket a kísérleteket nem lehet *in vitro* módszerekkel helyettesíteni. A patkány/egér egyszerű tartási módjuk és kezelhetőségük miatt a farmakológiai vizsgálatokban általánosan alkalmazott állatfajok, míg a kutya a biztonságossági vizsgálatokhoz szükséges legáltalánosabban használt nem rágcsáló állatfaj. Törekvések vannak a kutyának tengerimalaccal való helyettesítésére a biztonságossági vizsgálatokban.

Ezek az állatokon végzett beavatkozások nagyobb része előzetesen bódított/altatott állapotban történik a káros hatások mérséklésével (fájdalomcsillapítás, antibiotikus kezelés, sebkezelés). A rendelkezésünkre álló bioanalitikai műszerpark lehetővé teszi a kis mintatérfogatból való meghatározást, így az állatoktól gyűjtött vérmennyiség minimalizálható és az egy állattól sorozatos vérvétellel gyűjtött mintákból a tesztanyag plazmakoncentrációjának alakulása ugyanazon egyedben is végigkövethető.

Az állatokat beérkezésüktől kezdve a vizsgálat befejezéséig klimatizált állatszobában tartjuk. A kezelést gyakorlott szakember végzi a szakmai irányelvek betartásával. Az állatok - igény esetén - a kimosási periódust követően más vizsgálatokban is felhasználhatók.

A projekt 5 évre szóló engedélye alapján a vizsgálatainkban felhasznált állatszámok:

patkány: 7500 db, egér: 3000 db, tengerimalac: 25 db, kutya: 8 db.