

Nazwa zamówienia:

Badania in vivo cząsteczki Wnioskodawcy (produkt non-GMP) podawanej w nośniku (w hydrożelu lub implantach), domózgowo myszom w ramach Proof of Concept.
Ocena bezpieczeństwa i skuteczności w standardzie nonGLP/GLP.

Określenie przedmiotu zamówienia:

Przedmiotem zamówienia jest wykonanie przedklinicznych badań toksykologicznych w standardzie non-GLP/GLP dla cząsteczki Wnioskodawcy podawanej w nośniku (hydrożel lub implanty), metodą in vivo, z użyciem modelu zwierzęcego: myszy, z zastosowaniem podania domózgowego, celem oceny bezpieczeństwa badanej cząsteczki oraz wykazania jej skuteczności (weryfikowanej na podstawie różnic w długości życia wobec myszy, którym podano jedynie nośnik lub temozolomid).

Szczegółowy opis przedmiotu zamówienia

Rozpoczęcie badań na zwierzętach zostanie poprzedzone uzyskaniem przez Oferenta zgody lokalnej komisji etycznej na przeprowadzenie zaplanowanych badań. Zwierzęta będą traktowane z zachowaniem standardów humanitarnego traktowania.

Zamówienie obejmuje 4 pakiety:

Dotyczy Pakietu 1

Ustalenie profilu bezpieczeństwa domózgowego podawania hydrożelu z substancją czynną i bez (kontrola), na grupie zdrowych myszy (10 szt. w każdej grupie), obu płci (5 samców i 5 samic na grupę), w jednorazowym podaniu domózgowym, w standardzie non-GLP.
Określenie bezpieczeństwa na podstawie obserwacji przyżyciowych, kontroli ciężaru ciała i analiz możliwego uszkodzenia mózgu, wykonanych po 14 dniach od podania zwierzętom badanego preparatu.

Badanie bezpieczeństwa domózgowego podania API w hydrożelu, myszy, non-GLP		
Droga podania	domózgowo	
Grupy	1	2
Grupy badawcze	Kontrola (sam nośnik: hydrożel)	Hydrożel wraz z substancją aktywną
Ilość zwierząt	5M+5F	5M+5F
Nekropsja w D14	5M+5F	5M+5F
	Obserwacja	
Ciężar ciała	2x w tyg.	
Ocena kliniczna	2h dziennie przez 14 dni	

Oferta powinna obejmować:

- Zakup i transport myszy
- Utrzymanie 20 myszy od dnia przyjęcia do dnia nekropsji
- Wykonanie 20 podań domózgowych (po 10 myszy w 2 grupach: hydrożel i hydrożel z WPD101a)
- Obserwacja stanu ogólnego 24 zwierząt (24 myszy 2h dziennie przez 14 dni)
- Ważenie zwierząt przed podaniem domózgowym oraz 2 razy w każdym tygodniu obserwacji
- Nekropsje
- Pobranie mózgow myszy do analizy histopatologicznej
- Analiza histologiczna (przygotowanie bloków parafinowych z pobranych mózgow,

skrawanie bloków na szkło mikroskopowe, barwienie histologiczne, wykonanie zdjęć mikroskopowych w jednym powiększeniu z opisem preparatu, przygotowanie zestawienia zdjęć i ich opisów w formie jakościowej oceny histopatologicznej)

-Przygotowanie raportu z przeprowadzonego doświadczenia w postaci zestawienia opisu otrzymanych wyników wyłącznie na użytek firmy Wnioskodawcy.

Warunki hodowli zwierząt: klatki z wzbogaconym środowiskiem (ściółka, domki), dostępem do wody i jedzenia. Okres kwarantanny/ aklimatyzacji około 5 dni. Temperatura około 20-24C, wilgotność 55+/- 10%, cykl świetlny 12/12.

Warunki doświadczenia: Zwierzęta zostaną losowo przydzielone do grup badawczych.

Zwierzęta zostaną uśpione zgodnie z procedurami Oferenta.

Leki wykorzystane do procedury zostaną wybrane zgodnie z zaleceniami lekarza weterynarza.

Dotyczy Pakietu 2

Ustalenie profilu bezpieczeństwa domózgowego podawania implantów z substancją czynną i bez (kontrola), na grupie zdrowych myszy (10 szt. w każdej grupie), obu płci (5 samców i 5 samic na grupę), w jednorazowym podaniu domózgowym, w standardzie non-GLP/GLP.

Określenie bezpieczeństwa na podstawie obserwacji przyżyciowych, kontroli ciężaru ciała i analiz możliwego uszkodzenia mózgu, wykonanych po 14 dniach od wszczepienia implantu.

Badanie bezpieczeństwa domózgowego podania API w implantach, myszy, non-GLP		
Droga podania	domózgowa	
Gatunek	myszy (obu płci)	
Grupy	1	2
Grupy badawcze	Kontrola (sam nośnik: implanty domózgowe)	Implanty wraz z substancją aktywną
Ilość zwierząt	5M+5F	5M+5F
Nekropsja w D14	5M+5F	5M+5F
	Obserwacja	
Ciężar ciała	2x w tyg.	
Ocena kliniczna	2h dziennie przez 14 dni	

Oferta powinna obejmować:

-Zakup i transport myszy

-Utrzymanie 20 myszy od dnia przyjęcia do dnia nekropsji

-Wykonanie 20 zabiegów wszczepienia implantu (po 10 myszy w 2 grupach: implant i implant z WPD101a)

-Obserwacja stanu ogólnego 20 zwierząt (20 myszy 2h dziennie przez 14 dni)

-Ważenie zwierząt przed wszczepieniem implantu oraz 2 razy w każdym tygodniu obserwacji

-Nekropsje

-Pobranie mózgow myszy do analizy histopatologicznej

-Analiza histologiczna (przygotowanie bloków parafinowych z pobranych mózgow, skrawanie bloków na szkło mikroskopowe, barwienie histologiczne, wykonanie zdjęć mikroskopowych w jednym powiększeniu z opisem preparatu, przygotowanie zestawienia zdjęć i ich opisów w formie jakościowej oceny histopatologicznej)

-Przygotowanie raportu z przeprowadzonego doświadczenia w postaci zestawienia opisu otrzymanych wyników wyłącznie na użytek firmy Wnioskodawcy.

Warunki hodowli zwierząt: klatki z wzbogaconym środowiskiem (ściółka, domki), dostępem do wody i jedzenia. Okres kwarantanny/ aklimatyzacji około 5 dni. Temperatura około 20-24C, wilgotność 55+/- 10%, cykl świetlny 12/12.

Warunki doświadczenia: Zwierzęta zostaną losowo przydzielone do grup badawczych.

Zwierzęta zostaną uszione zgodnie z procedurami Oferenta.

Leki wykorzystane do procedury zostaną wybrane zgodnie z zaleceniami lekarza weterynarza.

PAKIET 3

Ustalenie wpływu API w hydrożelu na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS) na myszach przy podaniu domózgowym w standardzie non-GLP

Ustalenie czasu OS po podaniu hydrożelu z substancją czynną i bez (kontrola), na grupie myszy immunodefektywnych (np.: SCIDs), z indukowanym nowotworem, 10 szt. w każdej grupie, obu płci (5 samców i 5 samic na grupę), w jednorazowym podaniu domózgowym, w standardzie non-GLP. Grupę kontrolną 2 stanowić będą myszy, którym doustnie/dożylnie podany zostanie temozolomid (TMZ), jako obecny standard terapii GBM.

Określenie efektywności na podstawie obserwacji przyżyciowych (szczególnie długości przeżycia, krzywa przeżycia Kaplana-Meiera), kontroli ciężaru ciała, a także analiz wielkości guza i możliwego uszkodzenia mózgu i innych organów wewnętrznych wykonanych podczas sekcji myszy.

Ustalenie czasu przeżycia całkowitego (OS), na myszach, przy podaniu domózgowym hydrożelu z API w standardzie non-GLP					
Droga podania	domózgowe				
Gatunek	Myszy immunodefektywne				
Grupy	1	2	3	4	5
Stężenie API w hydrożelu	0 (kontrola)	Niskie	Średnie	Wysokie	0 (kontrola z TMZ)
OS	5 samców+5 samic na grupę badawczą		Pojedyncza dawka (maksymalnie 3 dawki API w hydrożelu), Grupa kontrolna 1: podany jedynie nośnik (hydrożel), grupa kontrolna 2: podanie temozolomidu		
1 Obserwacja					
Ciężar ciała	2 x w tygodniu				
Obserwacja kliniczna	codziennie				
2 Pośmiertne pobranie mózgu, analiza wielkości guza (np.: bioluminescencyjnie)					
3 Pośmiertne pobranie narządów (wątroba, mózg, nerki, śledziona, płuca, serce)					
4 Analiza histologiczna pobranych narządów					
5 Przygotowanie raportu z wykonanych doświadczeń					

Oferta powinna obejmować:

-Zakup i transport myszy

-Utrzymanie myszy od dnia przyjęcia do dnia nekropsji/śmierci

- Indukcja nowotworu

-Wykonanie podania domózgowego (hydrożel i hydrożel z WPD101a), oraz doustnie/dożylnie podanie TMZ

- Obserwacja stanu ogólnego zwierząt
- Ważenie zwierząt przed iniekcją oraz 2 razy w każdym tygodniu obserwacji
- Pobranie mózgow i narządów myszy do analizy histopatologicznej
- Analiza wielkości guza
- Analiza histologiczna (przygotowanie bloków parafinowych z pobranych mózgow, skrawanie bloków na szkło mikroskopowe, barwienie histologiczne, wykonanie zdjęć mikroskopowych w jednym powiększeniu z opisem preparatu, przygotowanie zestawienia zdjęć i ich opisów w formie jakościowej oceny histopatologicznej)
- Przygotowanie raportu z przeprowadzonego doświadczenia w postaci zestawienia opisu otrzymanych wyników wyłącznie na użytek firmy Wnioskodawcy.

Warunki hodowli zwierząt: klatki z wzbogaconym środowiskiem (ściółka, domki), dostępem do wody i jedzenia. Okres kwarantanny/ aklimatyzacji około 5 dni. Temperatura około 20-24C, wilgotność 55+/- 10%, cykl świetlny 12/12.

Warunki doświadczenia: Zwierzęta zostaną losowo przydzielone do grup badawczych. Zwierzęta zostaną uśpione zgodnie z procedurami Oferenta.

Leki wykorzystane do procedury zostaną wybrane zgodnie z zaleceniami lekarza weterynarza.

PAKIET 4

Ustalenie wpływu API w implantach na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS) na myszach przy podaniu domózgowym w standardzie non-GLP

Ustalenie czasu OS po wszczepieniu implantów z substancją czynną i bez (kontrola), na grupie myszy immunodefektywnych (np.: SCID), z indukowanym nowotworem (po wycięciu nowotworu, implanty podawane do niszy po guzie), 10 szt. w każdej grupie, obu płci (5 samców i 5 samic na grupę), w jednorazowej iniekcji, w standardzie non-GLP. Grupę kontrolną 2 stanowić będą myszy, którym doustnie/dożylnie podany zostanie temozolomid (TMZ), jako obecny standard terapii GBM.

Określenie efektywności na podstawie obserwacji przyżyciowych (szczególnie długości przeżycia, krzywa przeżycia Kaplana-Meiera), kontroli ciężaru ciała, a także analiz wielkości guza i możliwego uszkodzenia mózgu i innych organów wewnętrznych wykonanych podczas sekcji myszy.

Ustalenie czasu przeżycia całkowitego (OS), na myszach, przy wszczepieniu domózgowych implantów z API w standardzie non-GLP							
Droga podania	domózgowe						
Gatunek	Myszy immunodefektywne						
Grupy	1	2	2	3	4	4	5
Stężenie API w implantach	0 (kontrola)	Niskie	Niskie/ Średnie	Średnie	Średnie/ Wysokie	Wysokie	0 (kontrola z TMZ)
OS	5 samców+5 samic na grupę badawczą		Pojedyncza dawka (maksymalnie 5 dawek API w implantach), Grupa kontrolna 1: podany jedynie nośnik (implanty), grupa kontrolna 2: podanie temozolomidu				

1 Obserwacja	
Ciężar ciała	2 x w tygodniu
Obserwacja kliniczna	codziennie
2 Pośmiertne pobranie mózgu, analiza wielkości guza (np.: bioluminescencyjnie)	
3 Pośmiertne pobranie narządów (wątroba, mózg, nerki, śledziona, płuca, serce)	
4 Analiza histologiczna pobranych narządów	
5 Przygotowanie raportu z wykonanych doświadczeń	

Oferta powinna obejmować:

- Zakup i transport myszy
- Utrzymanie myszy od dnia przyjęcia do dnia nekropsji/śmierci
- Indukcja nowotworu a następnie jego usunięcie
- Wszczepienie implantów i implantów z WPD101a do niszy po guzie), oraz doustnie/dożylnie podawanie TMZ
- Obserwacja stanu ogólnego zwierząt
- Ważenie zwierząt przed iniekcją oraz 2 razy w każdym tygodniu obserwacji
- Pośmiertne pobranie mózgow i narządów myszy do analizy histopatologicznej
- Analiza wielkości guza
- Analiza histologiczna (przygotowanie bloków parafinowych z pobranych mózgow, skrawanie bloków na szkło mikroskopowe, barwienie histologiczne, wykonanie zdjęć mikroskopowych w jednym powiększeniu z opisem preparatu, przygotowanie zestawienia zdjęć i ich opisów w formie jakościowej oceny histopatologicznej)
- Przygotowanie raportu z przeprowadzonego doświadczenia w postaci zestawienia opisu otrzymanych wyników wyłącznie na użytek firmy Wnioskodawcy.

Warunki hodowli zwierząt: klatki z wzbogaconym środowiskiem (ściółka, domki), dostępem do wody i jedzenia. Okres kwarantanny/ aklimatyzacji około 5 dni. Temperatura około 20-24C, wilgotność 55+/- 10%, cykl świetlny 12/12.

Warunki doświadczenia: Zwierzęta zostaną losowo przydzielone do grup badawczych.

Zwierzęta zostaną uśpione zgodnie z procedurami Oferenta.

Leki wykorzystane do procedury zostaną wybrane zgodnie z zaleceniami lekarza weterynarza.