



PLEC DE PRESCRIPCIONS TÈCNIQUES PER LA CONTRATACIÓ DEL SERVEI DELS ESTUDIS EN GOS BEAGLE DE FARMACOCINÈTICA A DOSIS ÚNIQUES I DE TOXICITAT ORAL A DOSIS REPETIDES DURANT 28 DIES (EXP. NÚM. 2021-31-PO)

1. Objectiu

Aquest plec te com a objectiu els serveis per a la realització d'estudis en gos beagle de farmacocinètica a dosis úniques i de toxicitat sistèmica d'un producte després de la seva administració oral a dosis repetides durant 28 dies amb dues setmanes de recuperació, en el marc del projecte d'investigació RETOS COLABORACIÓN anomenat "Investigació del potencial de noves molècules pel tractament de malalties fibròtiques II (DEFIBER II) amb codi de referència RTC2019-007074-1 de [REDACTED] i [REDACTED] de la Fundació Parc Científic de Barcelona (FPCB).

Les especificacions que es detallen en aquest Plec de Prescripcions Tècniques no tenen caràcter exhaustiu ni limitatiu, de manera que qualsevol altre element que l'empresa que presenta la oferta consideri convenient per la prestació del subministrament haurà d'estar inclòs i especificat en la oferta presentada.

2. Abast del servei.

El Servei que es contracta inclourà els següents estudis i grups (veure detalls en el punt 3 "Descripció detallada de l'estudi"):

- Estudi de farmacocinètica en gos beagle per administració intravenosa i oral única del producte test.
- Estudi de toxicitat sistèmica en gos beagle per administració oral diària del producte test durant 28 dies amb període de recuperació de dues setmanes que inclou un grup satèl·lit per a determinar la reversió dels efectes sistèmics observats que contindrà dos grups (control negatiu i dosi alta).

El servei ha de permetre la realització d'estudis multicèntrics per tal que les mostres i espècimens derivats dels estudis puguin ser gestionats i analitzats en diferents centres d'assaig d'acord al que s'especifica en el punt 2 "Descripció detallada de l'estudi". L'estudi de toxicitat es realitzarà amb compliment de bones pràctiques de laboratori (BPL) en totes les fases del mateix, mentre que el de farmacocinètica es durà a terme seguint els propis PNTs, però fora de BPLs.

El descrit en els plecs estableix un mínim d'obligat compliment per a poder realitzar el contracte, si bé el licitador pot millorar aquest mínim si així ho estima oportú.

[REDACTED] és una plataforma tecnològica dedicada a l'avaluació de la seguretat toxicològica de noves entitats químiques, biològiques, així com d'altres productes, especialment orientat a l'activitat de recerca bàsica i de desenvolupament preclínic per tal d'assolir les fases clíniques o el registre de nous productes. Gràcies a disposar de certificat de bones pràctiques de laboratori BPLI/2014/001/CAT, les seves finalitats específiques són la investigació i el desenvolupament relatiu a les diverses especialitats de les ciències de la salut; i (ii) contribuir a l'execució de paquets regulatoris preclínic per assolir les fases clíniques de desenvolupament de nous medicaments

Per les seves característiques i emplaçament, disposa d'una consolidada estructura de laboratoris, equips, personal amb competències per desenvolupar la seva activitat, si bé aquesta depèn dels recursos de què disposa per a la realització de determinats projectes d'investigació, fonamentals per al desenvolupament de l'activitat que li és pròpia, ja que requereix la participació de col·laboradors que complementin àrees d'establulació de gossos i personal format per executar estudis de farmacocinètica i toxicològics regulatoris en gossos i obtenir les mostres programades. L'oferta s'ajustarà a les prescripcions contingudes en el Plec de Clàusules Administratives Particulars i en el present Plec de Prescripcions Tècniques.



3. Descripció detallada dels estudis.

3.1. Títol de l'estudi	Estudi de farmacocinètica intravenosa i oral en gos beagle a dosis única
3.1.1. Tipus d'estudi	Multicèntric
3.1.2. Compliment BPL	No
3.1.3. Objectiu	Avaluar els perfils plasmàtics i paràmetres farmacocinètics intrínsecs del producte d'assaig i del metabòlit majoritari després de l'administració única per via intravenosa o oral a fi i efecte de determinar la biodisponibilitat del producte d'assaig i la formació de metabòlit en gos beagle
3.1.4. Directrius	• Directiva 2001/83 / EC del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, sobre el codi comunitari relatiu als medicaments d'ús humà (Parlament Europeu i Consell, 2001) • Directiva de la Comissió 2003/63 / EC de 25 de juny de 2003 que modifica la Directiva 2001/83 / EC de el Parlament Europeu i de Consell sobre el codi comunitari relatiu als medicaments per a ús humà (Comissió de les Comunitats Europees, 2003) • Nota d'orientació sobre toxicocinètica: Guia per avaluar l'exposició sistèmica en estudis de toxicologia (ICH, 1994) • CPMP / SWP / 1094-1004, Directriu sobre l'avaluació de mostres de control en estudis de seguretat no clínics: comprovació de la contaminació amb la substància de prova (Agència Europea de Medicaments, 2005)
3.1.5. Tipus de producte en investigació	Fàrmac amb capacitat antifibròtica
3.1.6. Producte en investigació	Profàrmac
3.1.7. Disseny	Estudi creuat amb dues fases amb 7 dies de separació
3.1.8. Dosis i ruta d'administració	1 mg/kg (IV bolus en la vena cefàlica) i 10 mg/kg (PO)
3.1.9. Volum d'administració	2 mL/kg (IV) i 5 mL(PO)
3.1.10. Vehicle	Oli de girasol (IV) i suspensió aquosa de carboximetilcel·lulosa al 0.5% (PO)
3.1.11. Formulació	Les solució endovenosa o suspensió es prepararà just abans de l'administració seguint la concentració i procediment proposats per [REDACTED] i assegurant la correcta homogeneïtzació i estabilitat de les mateixes per a la seva administració. No es farà anàlisis de formulació.
3.1.12. Sistema experimental	Gos beagle (6 mascles sans de la colònia de pes corporal inferior a 15 kg de pes corporal); combinació de mascles i femelles es pot discutir.
3.1.13. Condicions d'establació	Incloure monitorització de temperatura, humitat i cicle llum / fosc, certificat de dieta i resultats d'anàlisi bacteriològica, químic i de contaminants de l'aigua de beguda complint els límits descrits per al desenvolupament d'aquest tipus d'estudis segons directrius internacionals i les recomanacions de benestar animal vigents. Es puntuarà positivament si hi ha un programa de benestar i enriquiment (veure informe justificatiu de la necessitat i d'insuficiència de mitjans)



3.1.14. Observacions	Pes corporal abans de cada administració i observacions de signes clínics diàries post-administració
3.1.15. Mostres	S'obtingran un total de 60 mostres per fase o ruta d'administració d'uns 2 mL de sang cadascuna, és a dir 10 mostres/animal. Les mostres s'obtingran via les venes jugulars, se centrifugaran i es congelaran a -80°C fins a ser enviades al centre de bioanàlisis corresponent. L'enviament correrà a càrrec del centre d'assaig
3.1.16. Resultats	Els resultats farmacocinètics s'enviaran a la [REDACTED] a fi i efecte de fer l'anàlisi farmacocinètica a través del programa PKPlus
3.1.17. Sistemes informatitzats validats	No apliquen
3.1.18. Centres analítics de fase delegada	Els centres d'assaig analítics de bioanàlisi seran centres de fase delegada dins de l'estudi i emetran els seus propis informes no BPL d'acord amb el pla d'estudi que seran incorporades pel director d'estudi en l'informe final.
3.1.19. Unitat de garantia de qualitat	No aplica
3.1.20. Director/a d'estudi i comunicació	Durant l'estudi, el/la director/a d'estudi de l'empresa adjudicatària informará setmanalment de l'evolució de l'estudi a [REDACTED]. El/la director/a d'estudi del centre d'assaig serà el responsable d'elaborar el protocol i el pla de treball, disposar de l'acceptació de fases delegades, dirigir l'execució de l'estudi, informar al monitor [REDACTED] de promotor i als investigadors principals, compilar tots les dades obtingudes i citats prèviament a l'informe final esborrany per a la seva revisió. Les dates d'emissió d'informes estarà subjecte a penalitzacions en cas de no alliberar-se d'acord al pactat. Un cop revisat per monitor, promotor, unitat de garantia de qualitat es procedirà a editar l'informe final. S'editarà una còpia original per al promotor i una altra per al centre d'assaig i una pdf degudament indexada.
3.1.21. Arxiu	Tots els registres de dades primàries, arxius electrònics protocol, pla de treball, informe, inspeccions i auditories registres electrònics validats i espècimens s'arxivaran durant 5 anys al centre d'assaig. El cost estarà inclòs en el cost de l'estudi. - Protocol i informes hauran d'estar escrits en anglès i els pdf han d'estar degudament indexats.

3.2. Títol de l'estudi	Estudi de toxicitat oral en gos beagle a dosis repetides durant 28 dies amb un període de recuperació de 14 dies
3.2.1. Tipus d'estudi	Multicèntric
3.2.2. Compliment BPL	Sí, en totes les fases del servei
3.2.3. Objectiu	Avaluar la toxicitat sistèmica del producte test després de l'administració oral diària (28 dies), avaluant a més la reversió de possibles efectes sistèmics apareguts durant l'estudi durant un període de 14 dies de recuperació
3.2.4. Directrius	• Directiva 2001/83 / EC del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, sobre el codi comunitari relatiu als medicaments d'ús humà (Parlament Europeu i Consell, 2001) • Directiva de la Comissió 2003/63 / EC de 25 de juny de 2003 que modifica la Directiva 2001/83 / EC de el Parlament Europeu i de Consell



	sobre el codi comunitari relatiu als medicaments per a ús humà (Comissió de les Comunitats Europees, 2003) • Nota d'orientació sobre toxicitat per dosis repetides (Agència Europea per a l'Avaluació de Medicaments, 2000) • Estudis de seguretat no clínics per a la realització d'assajos clínics en humans i autorització de comercialització de productes farmacèutics (ICH, 2009) • Nota d'orientació sobre toxicocinètica: Guia per avaluar l'exposició sistèmica en estudis de toxicologia (ICH, 1994) • CPMP / SWP / 1094-1004, Directriu sobre l'avaluació de mostres de control en estudis de seguretat no clínics: comprovació de la contaminació amb la substància de prova (Agència Europea de Medicaments, 2005)									
3.2.5. Tipus de producte en investigació	Fàrmac amb capacitat antifibròtica									
3.2.6. Producte en investigació	Profàrmac									
3.2.7. Dosis	Tres dosis (baixa, intermèdia i alta)									
3.2.8. Vehicle	Per determinar									
3.2.9. Formulació	Les suspensions es prepararan diàriament a la concentració proposada per UTOX assegurant la correcta homogeneïtzació i estabilitat de les mateixes per a la seva administració. Els dies 1 i 28 (coincidint amb la toxicocinètica) el centre adjudicatari prendrà tres mostres de 3 ml cadascuna (nivell superior, mitjà i inferior) de la suspensió de l'ítem test de cadascuna de les dosis, inclosa la de el grup control, les condicionarà en fred a 2-8 ° C i les enviarà just després de la seva preparació mitjançant missatger (porta-porta) perquè es rebí en el centre d'anàlisi seleccionat d'àmbit nacional per a la seva anàlisi abans de dos (2) hores. Els costos aniran a càrrec de el centre d'assaig.									
3.2.10. Sistema experimental	Gos beagle (16 mascles i 16 femelles) de 8-9 mesos d'edat, 9-14 kg de pes corporal procedents d'un centre de cria autoritzat									
3.2.11. Condicions d'establació	Incloure monitorització de temperatura, humitat i cicle llum / fosc, certificat de dieta i resultats d'anàlisi bacteriològica, químic i de contaminants de l'aigua de beguda complint els límits descrits per al desenvolupament d'aquest tipus d'estudis segons directrius internacionals i les recomanacions de benestar animal vigents. Es puntuarà positivament si hi ha un programa de benestar i enriquiment (veure informe justificatiu de la necessitat i d'insuficiència de mitjans)									
3.2.12. Ruta d'administració	Oral. Administració diària durant 28 dies									
3.2.13. Volum d'administració	4-5 mL/kg per administració									
3.2.14. Regim d'administració	28 administracions a intervals de 24 ± 2 hores aproximadament									
3.2.15. Grup de recuperació	2 setmanes									
3.2.16. Grups experimentals, número d'animals i sexe	Grup	Dosis	CONTROL (VEHICLE)		DOSI BAIXA		DOSI INTERMÈDIA		DOSI ALTA	
		Sexe	M	H	M	H	M	H	M	H



		Principal	n	3	3	3	3	3	3	3	3
		Recuperació	n	2	2	-	-	-	-	2	2
3.2.17.	Paràmetres a avaluar en l'estudi	- Mortalitat / Viabilitat (dues vegades al dia) de tots els animals per grup de tractament i sexe durant l'estudi principal i el període de recuperació - Síntomes clínics, al menys un cop al dia de tots els animals - Pes corporal (dues vegades/setmana) de tots els animals per grup de tractament i sexe - Consum de pinso (setmanalment) de tots els animals per grup de tractament i sexe durant tot l'estudi - Toxicocinètica a dia 1 i 28 de l'estudi principal i dia 42 del període de recuperació que consistirà en: - Obtenir 5 mostres de cada animal (3 mL de sang / mostra) dels grups de tractament amb el test ítem (els temps exactes es definiran un cop [REDACTED] conegui el perfil farmacocinètic del producte test, 2 mostres (3 mL de sang / mostra) a temps 0 i 2 hores després de l'administració dels animals del grup control i el dia 42 es prendrà 1 mostra de 3 mL de sang a temps 0 en tots els animals de recuperació. - Les mostres s'han de dipositar en tubs amb EDTA·K3 per obtenir plasma per centrifugació en les condicions estàndard de laboratori. El plasma es distribuirà en dos alíquotes de semblant volum en criotubs degudament etiquetats que es congelaran per sota de -70°C. - Obtenir 5 mostres de cada animal (3 mL de sang/mostra) dels grups de tractament amb el test ítem (els temps exactes es definiran una vegada [REDACTED] conegui el perfil farmacocinètic del producte test; 2 mostres (3 mL de sang/mostra) a temps 0 i 2 hores després de l'administració dels animals del grup control i el dia 42 es prendrà 1 mostra de 3 mL de sang a temps 0 en tots els animals de recuperació. - Les mostres s'han de dipositar en tubs amb EDTA·K3 per obtenir plasma per centrifugació en les condicions estàndard de laboratori. El plasma es distribuirà en dos alíquotes de semblant volum en criotubs degudament etiquetats que es congelaran per sota de -70°C. - Una alíquota de cada mostra s'enviarà a centre d'assaig analític de fase delegada seleccionat d'àmbit nacional en gel sec a través d'un missatger en tres enviaments (un a cada fase). Els costos aniran a càrrec del centre d'assaig de l'adjudicatari - Examen oftalmològic a pre-dosi i durant les setmanes 4 i 6 de tots els animals per a això es instil·larà els ulls amb tropicamida i s'observarà còrnia, lents, conjuntiva, escleròtica, iris i fundus. - Electrocardiograma i pressió sanguínia a pre-test i als 30-60 min després de l'administració en les setmanes 1, 4 i 6 (final del període de recuperació) de tots els animals de manera equilibrada, si es realitza en diferents dies durant la setmana - Proves de laboratori clínic es realitzaran a pre-test i a la fi de les setmanes 4 i 6 en tots els animals / sexe / grup - Hemograma complet: hematòcrit, concentració d'hemoglobina, nombre d'eritròcits, reticulòcits i leucòcits, limfòcits, neutròfils, monòcits, eosinòfils i basòfils absoluts i%, així com plaquetes, MCV, MCHC i MCH, com a mínim en mostres de 0.5 ml de sang en tubs d'EDTA - Coagulació: temps de protrombina i de tromboplastina amb 0.5 ml de sang disposada en tubs amb citrat sòdic a l'3.2% per a obtenció de plasma									



	- Bioquímica clínica: Glucosa, Urea, Creatinina, Bilirubina total, Colesterol total, Triglicèrids totals, Aspartat aminotransferasa, Alanina aminotransferasa, Alcalina fosfatasa, Creatina quinasa, Gamma-glutamyl-transferasa, Lactat deshidrogenasa, Calci, Fòsfor inorgànic, sodi, potassi, Clorurs, Proteïnes totals, Albúmina i globulina (calculada) amb 1.0 ml de sang disposats en tubs sense anticoagulant per a obtenció de sèrum - Urinàlisis (Densitat relativa, Color, Aparença, pH, Nitrits, Proteïna, Glucosa, urobilinògen, Bilirubina, Eritròcits, Leucòcits, i examen de sediment) - La conveniència de quantificar hormones tiroïdals (T3, T4 i TSH) en tots els animals / sexe / grup a terme es puntuarà com a positiva (veure informe justificatiu de la necessitat i d'insuficiència de mitjans) - Necròpsia, després del sacrifici es realitzarà un examen macroscòpic de tots els animals a final de cada fase d'estudi i les potencials morts no programades (tots els animals/sexe/grup) - Pes d'òrgans (glàndules adrenals, cervell, epidídims, cor, ronyons, fetge, pulmons, ovaris, hipòfisis, pàncrees, pròstata, melsa, testicles, tim, glàndules tiroïdals i úter amb cèrvix i oviducte) - Frotis de medul·la òssia (tots els animals/sexe/grup) - Fixació en 10% de formalina i histotècnia (trimming, deshidratació, parafinació i generació de bloc dels teixits pesats i dels següents: totes les lesions majors observades, regions representatives de cervell (cervell central, cerebel, i ponts), medul·la espinal (cervical, toràcica i lumbar), ulls, llengua, glàndules lacrimals amb membrana nictitant, tràquea, esòfag, laringe, glàndules salivals (mandibular, paròtida i sublingual), nòduls limfàtics mesentèrics i retro faringis, estómac, intestins prim (duodè, jejú i ili) incloent plaques de Peyer i guixut (cec, còlon i recte), vesícules seminals amb glàndula coagulant, vagina, bufeta urinària, urèters, pell i teixit subcutani, glàndula mamària, nervi ciàtic, múscul esquelètic, fèmur i articulació. - Només es procedirà al tall, realització de preparacions histològiques i tinció amb hematoxilina-eosina (HE) de tots els teixits de tots els animals / sexe inclosos en el grup control i de dosi alta. - L'examen histopatològic es durà a terme només de mostres tenyides amb HE del grup tractat de dosi alta i el grup control. La necessitat d'obtenir talls i tincions addicionals correran a càrrec [REDACTED].
3.2.18. Sistemes informatitzats validats	L'exempció de dades a causa de la no existència d'un sistema validat es puntuarà negativament (veure informe justificatiu de la necessitat i d'insuficiència de mitjans).
3.2.19. Centres analítics de fase delegada	Els centres d'assaig analítics de formulació i/o de bioanàlisi seran centres de fase delegada dins de l'estudi i emetran els seus propis informes BPL d'acord amb el pla d'estudi que seran incorporades pel director d'estudi en l'informe final.
3.2.20. Unitat de garantia de qualitat	La unitat de garantia de qualitat líder serà l'existent en el centre d'assaig. A ella reportaran la resta d'unitats de garantia de qualitat dels centres de fase delegada.
3.2.21. Director/a d'estudi i comunicació	Durant l'estudi, el/la director/a d'estudi de l'empresa adjudicatària informarà setmanalment de l'evolució de l'estudi a [REDACTED]. El/la director/a d'estudi del centre d'assaig serà el responsable d'elaborar el protocol i el pla de treball, disposar de l'acceptació de fases delegades, dirigir l'execució de l'estudi, informar al monitor [REDACTED] de promotor i als investigadors principals, compilar tots les dades obtingudes i citats prèviament a l'informe final esborrany per a la seva revisió. Les dates d'emissió d'informes estarà subjecte a



	penalitzacions en cas de no alliberar-se d'acord al pactat. Un cop revisat per monitor, promotor, unitat de garantia de qualitat es procedirà a editar l'informe final. S'editarà una còpia original per al promotor i una altra per al centre d'assaig i una pdf degudament indexada.
3.2.22 Arxiu	Tots els registres de dades primàries, arxius electrònics protocol, pla de treball, informe, inspeccions i auditories registres electrònics validats i espècimens s'arxivaran durant 5 anys al centre d'assaig. El cost estarà inclòs en el cost de l'estudi. - Protocol i informes hauran d'estar escrits en anglès i els pdf han d'estar degudament indexats.

L'adjudicatari haurà de proveir tots els animals i reactius necessaris per a desenvolupar l'estudi, a excepció del producte en investigació, que serà facilitat per [REDACTED] mitjançant l'empresa encarregada de la seva producció. El seu contacte es facilitarà a l'adjudicatari un cop formalitzat el contracte.

Tots els treballs relacionats amb animals es realitzaran d'acord amb les normatives aplicables de la Unió Europea i les normatives locals. [REDACTED] es reserva el dret de sol·licitar còpies / extractes dels informes de revisió del comitè ètic sobre els procediments animals, registre d'instal·lacions d'animals, protocols d'estudis en animals i documents d'aprovació.

L'adjudicatari no podrà cedir o transferir, totalment o parcialment, les obres relacionades amb manipulació d'animals i / o obligacions relacionades amb el subministrament d'informes dins el procediment d'aquesta contractació sense l'expressa (per escrit) autorització prèvia de [REDACTED]. Com a regla general, cap estudi que requereixi manipulació en animals haurà de ser objecte de subcontractació.

Termini i lloc de prestació de servei: el servei es prestarà a la seu de l'adjudicatari i serà lliurat a Barcelona, al lloc indicat per [REDACTED]. El servei objecte d'aquesta contractació (inclòs el lliurament de l'informe final) s'ha d'haver executat en un termini màxim de 5 mesos, a comptar de la signatura del protocol. S'estima poder disposar de l'informe final al gener de 2022.

Els directors(es) d'estudi hauran de ser llicenciats en medicina o equivalent i haver dirigit, com a mínim, en els darrers tres (3) anys almenys dos (2) estudis en gos de farmacocinètica o de toxicitat d'un mínim de 4 setmanes fent servir la via oral en compliment amb les Bones Pràctiques de Laboratori (BPLs).

Barcelona,

Firmado digitalmente
por [REDACTED]
Fecha: 2021.07.15
17:04:14 +02'00'

[REDACTED]