

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗАЩЕЧНЫХ МЕШКОВ ХОМЯКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА

**А.В. Калатанова**<sup>1\*</sup>, **О.И. Авдеева**<sup>1</sup>, кандидат фармацевтических наук,  
**М.Н. Макарова**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, **А.А. Мужикян**<sup>1</sup>, кандидат ветеринарных наук,  
**В.В. Шедько**<sup>1</sup>, **Г.В. Ванатиев**<sup>1</sup>, кандидат ветеринарных наук,  
**В.Г. Макаров**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, **М.В. Карлина**<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,  
**О.Н. Пожарицкая**<sup>2</sup>, кандидат фармацевтических наук

<sup>1</sup>НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»; Российская Федерация, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район, городской поселок Кузьмоловский, Кузьмоловское городское поселение, 245

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский институт фармации; Российская Федерация, 195248, Санкт-Петербург, ул. Партизанская, д.27, офис 424

**Введение.** Лекарственные формы, растворимые или диспергируемые в полости рта привлекают повышенное внимание исследователей. Орально-диспергируемые лекарственные формы и стандартные таблетки существенно отличаются по фармакокинетике. Для проведения доклинических исследований необходима подходящая биологическая модель. При оценке раздражающего действия компонентов зубных паст в качестве модели стоматита используются хомяки, имеющие большие защечные пространства.

**Цель исследования** – оценка целесообразности использования защечных мешков хомяков для оценки токсических свойств и местно-раздражающего действия орально-диспергируемых лекарственных форм.

**Материал и методы.** В качестве тест-системы для проведения исследования были использованы самцы сирийских хомяков. Модельные таблетки орально-диспергируемые и таблетки для рассасывания вводили животным трансбуккально. Местно-раздражающее действие оценивали по степени выраженности эритемы и по гистологической оценке тканей, непосредственно контактировавших с объектами. Морфологическое исследование гистологических препаратов осуществляли при помощи светоптического микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1.

**Результаты.** Представлены результаты экспериментальных доклинических исследований по оценке эффективности определения токсических свойств и местно-раздражающего действия препаратов (орально-диспергируемых таблеток и таблеток для рассасывания), подвергающихся разрушению в ротовой полости при введении в защечные мешки хомякам. Показана необходимость использования плацебо и даны рекомендации по выбору времени оценки негативного влияния на слизистые оболочки ротовой полости.

**Заключение.** Доказано, что анатомическое расположение и гистологическое строение защечных мешков хомяка позволяет использовать данную модель для изучения токсикологических и фармакологических свойств лекарственных препаратов, диспергируемых в ротовой полости, и оценки их местно-раздражающего действия.

**Ключевые слова:** орально-диспергируемые лекарственные средства, фармакокинетика, местно-раздражающее действие, хомяки, защечный мешок.

**E-mail:** kalatanova.anna@list.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений в современной фармакологии является создание новых высокоэффективных лекарственных средств (ЛС) в оптимальной лекарственной форме (ЛФ). Всеобщее внимание в настоящее время привлекают ЛФ, растворимые или диспергируемые в полости рта [1]. Их популярность обусловлена быстрой всасываемостью в ротовой полости с последующим поступлением в системный кровоток, минуя желудочно-кишечный тракт, а также отсутствием необходимости проглатывания и запивания водой. Растворение орально-диспергируемого ЛС в ротовой полости занимает, как правило, не более 3 мин [2]. Данные преимущества

существенно расширяют число потенциальных потребителей ЛС. Их могут применять пациенты, испытывающие сложности при глотании, люди пожилого возраста, страдающие тремором рук, морской болезнью, аллергическими реакциями, а также дети [3].

Первоначально ЛФ с высвобождением действующего вещества в ротовой полости преимущественно использовали для местного лечения горла и ротовой полости. В последние годы ЛФ с высвобождением действующего вещества с абсорбцией тканями ротовой полости стали применять для доставки лекарственных веществ системного действия. По своим фармакокинетическим параметрам орально-диспергируемые ЛФ с системным действием занимают промежуточное положение между сублингвальным введением и пероральными таблетками. Впервые

орально-диспергируемые таблетки были разработаны в конце 1970-х годов как альтернатива традиционным таблеткам, капсулам и сиропам [4].

Для разработки и регистрации новых ЛС необходимы доклинические исследования [5], по результатам которых определяются токсикологический профиль, эффективность и оценка местно-раздражающего действия (МРД) ЛС. Фармакокинетика орально-диспергируемых ЛФ существенно отличается от таковой стандартной таблетки, всасывание действующего вещества которой происходит в желудочно-кишечном тракте [3]. Например, биодоступность пропранолола при рассасывании в ротовой полости в 3 раза выше, чем при пероральном введении [6]. Доклинические исследования осуществляются только с биологической моделью, подходящей для введения ЛС способом, который предусмотрен инструкцией по медицинскому применению, в случае орально-диспергируемых форм – трансбуккально или суббуккально. Традиционные лабораторные животные (крысы и мыши) для этой цели не подходят из-за малого размера ротовой полости и невозможности фиксации препарата в ней.

На базе НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» была выбрана оптимальная биологическая система для данных путей введения, а именно хомяки [7], которые во всем мире успешно применяются в доклинических исследованиях [8, 9], в том числе при оценке раздражающего действия компонентов зубных паст или как модель стоматита [10–12]. Хомяки имеют большие щечные пространства вместимостью до 18 г [13], что является необходимым условием для введения исследуемого препарата в неизменном виде и в количестве, достаточном для регистрации токсических эффектов и местно-раздражающего действия. Щечные мешки открываются на внутренней поверхности щек, что обеспечивает легко осуществимое, безболезненное и гуманное введение большого количества ЛС без нарушения их целостности. Введение препаратов в щечный мешок не вызывает беспокойства животного, иннервация сосудистой и мышечной ткани щечного мешка осуществляется за счет симпатических волокон, отходящих от шейного и грудного нервных ганглиев [14,15] и краиниальной части парасимпатикуса. В эпителиальной области щечных мешков хомяка, лишенной мышечных волокон, нервные

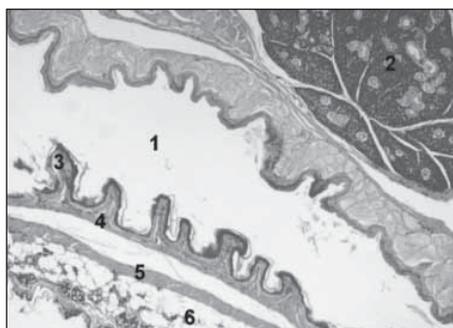
окончания отсутствуют. Введение лекарственных препаратов в щечный мешок хомякам обусловлено также соответствием гистологического строения органа с гистологическим строением щек у грызунов и человека. Стенка мешка образована слизистой, соединительнотканной и мышечной оболочками (рис. 1, 2). Латеральная поверхность органа покрыта кожей, имеющей типичное строение. Слизистая оболочка покрыта многослойным слабо ороговевающим эпителием, схожим по строению с эпителием щек и неба. В области медиальной стенки слизистая щечного мешка тесно прилегает к поднижнечелюстной слюнной железе (см. рис. 1), а каудальная часть органа граничит с околоушной слюнной железой (см. рис. 2).

Цель исследования – оценка целесообразности использования щечных мешков хомяков для оценки токсических свойств и местно-раздражающего действия на примере орально-диспергируемых таблеток и 2 составов таблеток для рассасывания (модельные таблетки, не содержащие действующих веществ).

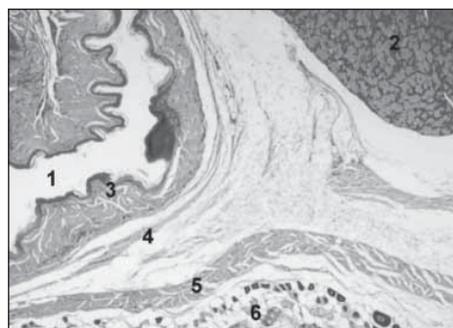
## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве тест-системы для проведения исследования были использованы 36 самцов сирийских хомяков из питомника лабораторных животных НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Возраст животных к началу эксперимента составил 10–12 нед, масса тела не отклонялась от среднего по группе более чем на 10%. Животных содержали в стандартных условиях вивария [16].

В ходе исследования применяли модельные таблетки, изготовленные в Санкт-Петербургском институте фармации: орально-диспергируемые таблетки (далее – ОДТ) (микрористаллическая целлюлоза, натрия крахмала гликолят, стеарилфумарат натрия), таблетки для рассасывания состав 1 (полиэтиленгли-



**Рис. 1.** Продольный срез щечного мешка хомяка. Просвет мешка (1). Медиальная стенка органа граничит с поднижнечелюстной слюнной железой (2). Стенка мешка образована слизистой (3), соединительнотканной (4) и мышечной (5) оболочками. Латеральная поверхность органа покрыта кожей (6), имеющей типичное строение. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. × 25



**Рис. 2.** Продольный срез щечного мешка хомяка. Просвет мешка (1). Каудальная часть органа граничит с околоушной слюнной железой (2). Стенка мешка образована слизистой (3), соединительнотканной (4) и мышечной (5) оболочками. Латеральная поверхность органа покрыта кожей (6), имеющей типичное строение. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. × 25

коль 6000, изомальт, кроскармеллоза натрия, кислота аскорбиновая, стеарилфумарат натрия, аспартам) и таблетки для рассасывания состав 2 (изомальт, аэросил, лимонная кислота, магния стеарат, аспартам), которые вводили животным без нарушения целостности. Тестируемые объекты вводили хомякам трансбуккально по 1 таблетке на животное (группами по 12 хомяков на каждый тестируемый объект) однократно в 1-й половине дня. Исследуемая продолжительность воздействия таблеток на защечный мешок составила 0,5, 3, 6 и 24 ч. При введении объектов на 0,5–6 ч фиксация таблеток не производилась. Для фиксации объектов на 24 ч таблетки закрепляли в полости защечного мешка с помощью наложения шва после наркотизации животных внутримышечным введением препарата «Золетил 50» в объеме 100 мкл/животное. Все тестируемые объекты вводили в правый защечный мешок, при этом левый защечный мешок служил контролем.

Исследование было выполнено согласно методическим руководствам и нормативным документам, правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 33044-2014) и одобрены на заседании биоэтической комиссии НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ».

Эвтаназию (помещение животных в CO<sub>2</sub>-камеру) с забором биологического материала через 0,5, 3, 6 и 24 ч после введения осуществляли в соответствии с Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Для изучения местно-раздражающего действия при патологоанатомическом исследовании была проведена оценка эритемы (гиперемии слизистой) по степени выраженности (в баллах от 0 до 3), а также гистологическая оценка тканей, непосредственно контактировавших с объектами (язык и слизистая оболочка защечных мешков) по следующим

критериям: гиперемия слизистой, гипертрофия слизистой, отек подслизистого слоя, вазодилатационный отек, потеря эпителия, клеточная инфильтрация. Показатели оценивали в баллах от 0 до 3. Кроме того, выполнялось гистологическое исследование правой доли поднижнечелюстной железы и околоушной слюнной железы.

Для гистологического исследования ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 ч, после чего по общепринятой методике заливали в парафин [17]. Затем изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм. Для микроскопического исследования срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводилось при помощи светооптического микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 (Германия) при увеличении 25, 50, 100, 200 и 400. Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры Axio Cam ICc 1 (Германия).

**МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОЯВЛЕНИЯ МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ В ВИДЕ ЭРИТЕМЫ Me(Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), n=3**

Органы		Оценка изменений в баллах, от 0 до 3		
		ОДТ	таблетка для рассасывания	
			состав 1	состав 2
<i>0,5 ч после введения</i>				
Защечный мешок	правый	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;1)
	левый (контроль)	0 (0;0)	0 (0;1)	0 (0;0)
Язык		0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;0)
Общая оценка местно-раздражающего действия (правый защечный мешок + язык)		0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;1)
<i>3 ч после введения</i>				
Защечный мешок	правый	1 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;1)
	левый (контроль)	1 (1;1)	0 (0;1)	1 (1;1)
Язык		0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;1)
Общая оценка местно-раздражающего действия (правый защечный мешок + язык)		1 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;1)
<i>6 ч после введения</i>				
Защечный мешок	правый	1 (1;1)	1 (1;2)	0 (0;0)
	левый (контроль)	1 (1;1)	0 (0;1)	0 (0;0)
Язык		1 (1;2)	0 (0;0)	0 (0;1)
Общая оценка местно-раздражающего действия (правый защечный мешок + язык)		2 (1;3)	1 (1;2)	0 (0;1)
<i>24 ч после введения</i>				
Защечный мешок	правый	2 (2;3)	2 (2;2)	0 (0;1)
	левый (контроль)	1 (1;1)	1 (1;2)	0 (0;0)
Язык		2 (2;2)	1 (1;1)	1 (1;1)
Общая оценка местно-раздражающего действия (правый защечный мешок + язык)		4 (4;4)*	2 (2;3)	1 (1;2)*

**Примечание:** \* – различия статистически значимы в сравнении с контрольным (левым) защечным мешком (критерий Краскел–Уоллиса, p<0,05).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Летальные эффекты и клинические признаки интоксикации в группах экспериментальных животных, получивших модельные таблетки, отсутствовали. Животные хорошо переносили трансбуккальное введение, введенные объекты не привлекали внимание животного, не вызывали дискомфорта, животные не пытались извлечь содержимое защечного мешка. За полчаса экспозиции у 30% животных не произошло полного растворения объектов. У остальных хомяков к моменту эвтаназии тестируемые объекты полностью растворились.

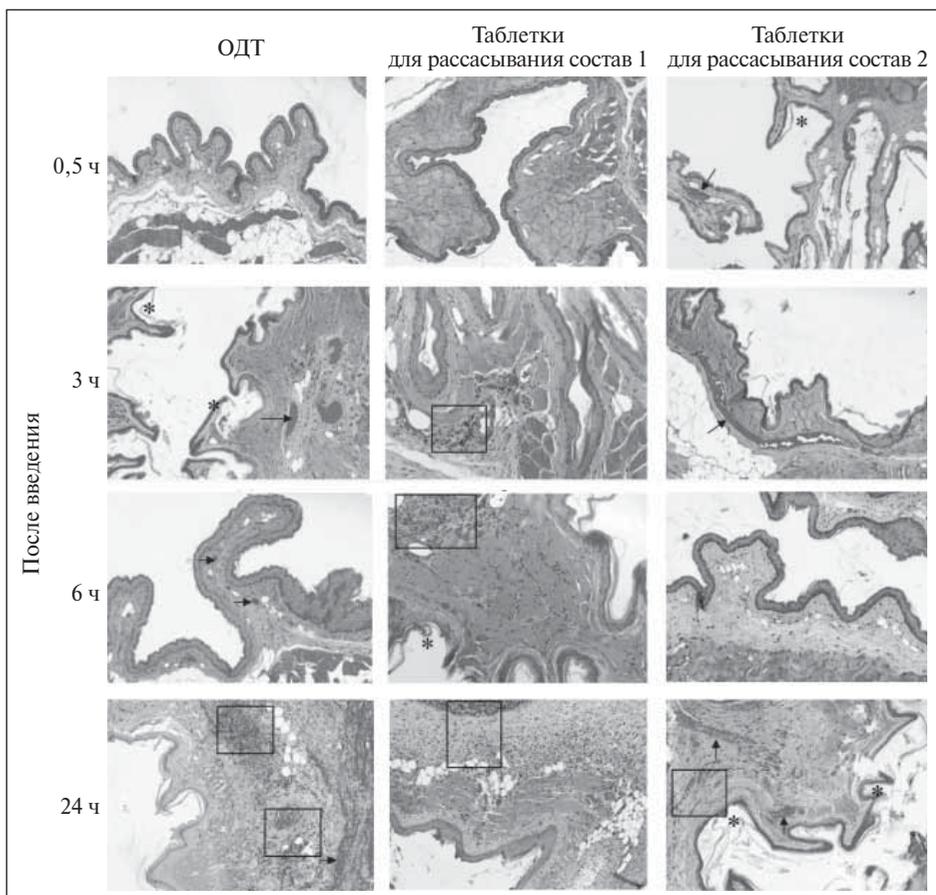
Патоморфологическое исследование эвтаназированных животных с последующим статистическим анализом данных показало наличие достоверных различий проявления местно-раздражающего действия через 24 ч после введения ОДТ и таблеток для рассасывания состава 2 (критерий Краскел–Уоллиса,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольным защечным мешком (см. таблицу).

Патологоанатомическое и гистологическое исследование защечных мешков хомяков показало развитие гиперемии слизистой оболочки, отека подслизистого слоя, незначительную потерю эпителия, клеточную инфильтрацию, наиболее выраженную у животных, эвтаназированных спустя 24 ч после введения тестируемых объектов. Данное обстоятельство также могло быть связано с реакцией тканей на шовный материал. Клеточная инфильтрация в некоторых случаях сопровождалась формированием очаговых лимфоцитарных инфильтратов, а также микроабсцессов в месте введения. Полученные микрофотографии защечных мешков представлены на рис. 3.

Результаты патологоанатомического и гистологического исследования языка хомяков выявили гиперемию слизистой оболочки, отек подслизистого слоя, клеточную инфильтрацию, наиболее выраженную у животных, эвтаназированных спустя 24 ч после введения тестируемых объектов. Микрофотографии срезов языка представлены на рис. 4.

Околоушная слюнная железа хомяков была окружена фиброзной капсулой, состоящей из плотной соединительной ткани. Железа была образована преимущественно серозными концевыми отделами, однако в составе долек выявлялись отдельные мукоциты и слизистые ацинусы, располагавшиеся на периферии железы; хотя, согласно данным литературы, околоушная железа хомяков исключительно серозного типа [18]. Ацинусы железы располагались близко друг к другу, были окружены миоэпителиальными клетками и разделены тонкой прослойкой соединительной ткани. Концевые отделы железы сформированы клетками кубической и пирамидальной формы с округлыми базально расположенными ядрами. Вставочные протоки железы выстланы однослойным кубическим эпителием, впадали в исчерченные, затем междольковые протоки.

Поднижнечелюстная слюнная железа смешанной секреции была окружена фиброзной капсулой, состоящей из плотной соединительной ткани. Соединительнотканые перегородки делили железу на дольки. Паренхима железы состояла из слизистых и серозных ацинусов, а также серозных полулуний вокруг слизистых ацинусов. Слизистые концевые от-



**Рис. 3.** Гистологическое строение правого защечного мешка хомяков различных групп. Ув.  $\times 50$ . Окраска гематоксилином и эозином. Условные обозначения здесь и на рис. 4:  $\rightarrow$  — полнокровные сосуды (гиперемия);  $\square$  — клеточная инфильтрация; \* — потеря эпителия

делы крупные, образованы клетками, содержащими слабо вакуолированную цитоплазму и уплощенное базально расположенное ядро. Система выводных протоков поднижнечелюстной железы была схожа с таковой в околушной железе.

Анализ гистологических препаратов показал наличие незначительных обратимых дистрофических повреждений слюнных желез в виде вакуолизации цитоплазмы клеток концевых отделов желез, а также незначительную и умеренную лимфоцитарную инфильтрацию междольковой соединительной ткани, которые встречались в единичных случаях на всех сроках регистрации местно-раздражающего действия.

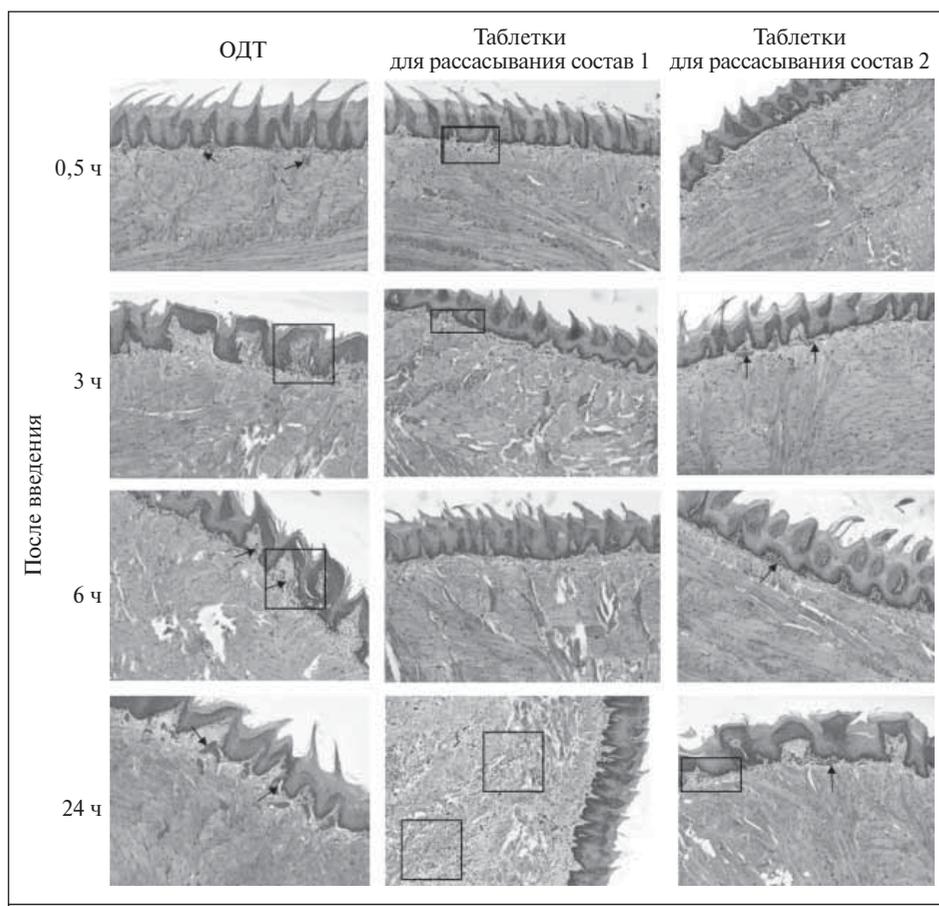
Таким образом, патологоанатомическое и гистологическое исследование щечных мешков и языков хомяков показало развитие у животных гиперемии слизистой оболочки, отека подслизистого слоя, незначительную потерю эпителия, клеточную инфильтрацию, наиболее выраженную у животных, этаназированных спустя 24 ч после введения тестируемых объектов. Данное обстоятельство также могло быть связано с реакцией тканей на шовный материал. Клеточная инфильтрация в щечных мешках в некоторых случаях сопровождалась формированием очаговых лимфоцитарных инфильтратов, а также микро-

абсцессов в месте введения. Анализ гистологических препаратов слюнных желез показал наличие незначительных дистрофических повреждений в виде вакуолизации цитоплазмы клеток концевых отделов желез, а также незначительную и умеренную лимфоцитарную инфильтрацию междольковой соединительной ткани.

Статистический анализ зафиксированных признаков местно-раздражающего действия показал их увеличение через 3 и 24 ч после введения в группах, получивших орально-диспергируемые таблетки и таблетки для рассасывания состава 1. Наименьшее местно-раздражающее действие оказали таблетки для рассасывания состава 2.

Согласно результатам исследования, щечные мешки хомяков являются адекватной биологической моделью для оценки местно-раздражающего действия ЛС, подвергающихся разрушению в ротовой полости. Щечные мешки открываются на внутренней поверхности щек, что обеспечивает легко осуществимое, безболезненное и гуманное введение большого количества ЛС, не требующее нарушения их целостности. Быстрое растворение ЛС обеспечивает слюна, поступающая из ротовой полости. Оценку местно-раздражающего действия лекарственных препаратов необходимо вести только в сравнении с пла-

цебо для предотвращения ложноположительных результатов, так как плацебо также способно оказывать повреждающее действие на слизистые оболочки ротовой полости (от слабого до умеренного). Введение в щечные мешки ЛС может успешно осуществляться как с использованием анестезии, так и без нее, в зависимости от целей исследования и размера вводимых ЛС и необходимой длительности воздействия. Наиболее целесообразно введение ЛС в щечный мешок без использования шовного материала. Регистрацию показателей местно-раздражающего действия после однократного введения следует проводить макроскопически через 3–6 ч, после многократного введения — путем гистологического исследования тканей, подвергавшихся многократному воздействию тестируемых объектов.



**Рис. 4.** Гистологическое строение языка хомяков различных групп. Ув. ×50. Окраска гематоксилином и эозином

Анатомическая близость расположения слюнной щечной мешка и слюнных желез, а также наличие общей соединительно-тканной прослойки позволяет изучать опосредованно влияние тестируемых объектов, диспергируемых в полости щечной мешка, не только на ткани щечной мешка и языка, но и на микроструктуру экстрамуральных слюнных желез.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показали исследования, хомяки являются адекватной биологической моделью для изучения ЛС, диспергируемых в ротовой полости. Введение лекарственных средств в щечный мешок хомякам эффективно и может быть использовано в доклинических исследованиях, как для определения фармакологической активности лекарственных средств, так и для оценки острой и хронической токсичности и местно-раздражающего действия. Данная биологическая модель позволяет максимально точно воспроизвести картину клинического применения препаратов в лекарственных формах, диспергируемых в ротовой полости, и оптимальна для их доклинического изучения.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parkash V., Maan S., Deepika, Yadav S.K., Hemlata, Jogpal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research.*, 2011; 2 (4): 223–35.
2. *European Pharmacopoeia*, 5th ed. 1.0. France, Strasbourg: 2005; 628.
3. Шевченко А.М., Ковалевская Е.Г. Технологические особенности разработки состава и способов производства аэродисперсных лекарственных форм. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2014; 1: 30–4 (Shevchenko A.M., Kovalevskaja E.G. Technological features of the development of the composition and methods of production aerodisperse dosage forms. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2014; 1: 30–4) (in Russian).
4. Могилук В.В. Орально дезинтегрируемые таблетки: биофармацевтические аспекты. *Провизор*, 2009; 1/2: 32–5 (Mogiljuk V.V. Orally disintegrating tablet: biopharmaceutical aspects. *Provizor*, 2009; 1/2: 32–5) (in Russian).

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М.: Гриф и К; 2012. (Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products. Part 1. Moscow: Griff i K; 2012) (in Russian).
6. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М.: Литтерра, 2005; 285: 13–91. (Belousov Ju.B., Gurevich K. G. Clinical pharmacokinetics. The practice of dispensing medication. Moscow: Litterra, 2005; 285: 13–91) (in Russian).
7. Outbred hamsters. <http://www.spf-animals.ru/animals/hamsters/outbred>
8. Harsanyi B.B. et al. Hamster cheek-pouch testing of dental soft polymers. *Journal of dental research.*, 1991; 70 (1): 991–6.
9. Hochman B. et al. Keloid heterograft in the hamster (*Mesocricetus auratus*) cheek pouch. *Acta Cirurgica Brasileira.*, 2005; 20 (3): 200–12.
10. Veys R.J., Baert J.H., De Boever J.A. Histological changes in the hamster cheek pouch epithelium induced by topical application of sodium lauryl sulphate. *International journal of experimental pathology*, 1994; 75 (3): 203.
11. Baert J.H. et al. The effect of sodium lauryl sulphate and triclosan on hamster cheek pouch mucosa. *International journal of experimental pathology*, 1996; 77 (2): 73–8.
12. Katayama S. et al. Effect of polaprezinc on healing of acetic acid-induced stomatitis in hamsters. *J Pharm Pharm Sci.*, 2000; 3 (1): 114–7.
13. Popesko P., Rajtová V., Horák J. Colour atlas of the anatomy of small laboratory animals. Wolfe Pub., Ltd, 1992.
14. Welsh D.G., Segal S.S. Muscle length directs sympathetic nerve activity and vasomotor tone in resistance vessels of hamster retractor. *Circ. Res.*, 1996; 79: 551–9.
15. Marshall J.M. The influence of the sympathetic nervous system on individual vessels of the microcirculation of skeletal muscle of the rat. *J. Physiol.*, 1982; 332: 169–86.
16. ДИРЕКТИВА 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб., 2012. (DIRECTIVE 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes. S-Pb., 2012) (in Russian).
17. Мужикян А.А., Макарова М.Н., Гушин Я.А. Особенности гистологической обработки органов и тканей лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*, 2014; 2: 103–9. (Muzhikjan A.A., Makarova M.N., Gushhin Ja.A. Features histological processing of organs and tissues of laboratory animals. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2014; 2: 103–9) (in Russian).
18. Khojasteh S.M.B., Delashoub M. Microscopic anatomy of the parotid and submandibular salivary glands in European hamster (*Cricetus cricetus* L.) *International Research Journal of Applied and Basic Sciences*, 2012; 3 (7): 1544–8.

Поступила 14 июня 2016 г.

## THE USE OF HAMSTER CHEEK POUCHES DURING PRECLINICAL STUDIES OF ORAL DISPERSIBLE DRUGS

A.V. Kalatanova<sup>1</sup>; O.I. Avdeeva<sup>1</sup>, PhD; M.N. Makarova<sup>2</sup>, MD; A.A. Muzhikyan<sup>1</sup>, PhD; V.V. Shedko<sup>1</sup>; G.V. Vanatiev<sup>1</sup>, PhD; V.G. Makarov<sup>2</sup>, MD; M.V. Karlina<sup>2</sup>, PhD; O.N. Pozharitskaya<sup>2</sup>, PhD

<sup>1</sup>DOM FARMATSII (PHARMACY HOME) Research and Production Association; 245, Kuzmolovskoe Urban Settlement, Kuzmolovsky Urban-Type Locality, Vsevolzhsky District, Leningrad Region 188663, Russian Federation;

<sup>2</sup>Saint Petersburg Institute of Pharmacy; 27, Partizanskaya St., Office 424, Saint Petersburg 195248, Russian Federation

### SUMMARY

**Introduction.** Oral soluble or dispersible dosage forms attract the greater attention of investigators. Oral dispersible formulations and standard tablets vary substantially in pharmacokinetics. Preclinical studies require an appropriate biological model. Hamsters that have large cheek pouches are used as a model of stomatitis to evaluate the irritant action of toothpastes.

**Objective:** to assess whether it is expedient to use hamster cheek pouches for the evaluation of the toxic effects and locally irritant action of oral dispersible dosage forms.

**Material and methods.** The investigation used male Syrian hamsters as a test system. Model oral dispersible tablets and lozenges were transbuccally administered to the animals. The locally irritant effects were evaluated by erythema severity and histological assessment of the tissues in direct contact with the objects. The histological specimens were morphologically examined using a light optical Carl Zeiss Axio Scope A1 microscope.

**Results.** The paper gives the results of preclinical experimental studies to evaluate the effectiveness of determining the toxic effects and locally irritant action of the drugs (oral dispersible tablets and lozenges) that are orally disintegrated when administered into the hamster cheek pouches. It also shows that it is necessary to use placebo and gives recommendations on the time of assessing the negative effect on the oral mucosa.

**Conclusion.** There is evidence that the anatomical location and histological structure of hamster cheek pouches allow the use of this model to investigate the toxicological and pharmacological properties of oral dispersible drugs and to evaluate their locally irritant action.

**Key words:** oral dispersible drugs, pharmacokinetics, locally irritant action, hamsters, cheek pouches.