

# Рекомендованные и максимально допустимые объемы для ректального и интравагинального введения лекарственных средств разным видам животных

А.В. Чернышова\*, Е.А. Рощина, Л.И. Алексеева, А.Е. Кательникова, М.Н. Макарова

АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Россия

\* E-mail: [chernyshova.av@doclinika.ru](mailto:chernyshova.av@doclinika.ru)

**Резюме.** Ректальный и интравагинальный пути введения часто используются в клинической практике, в некоторых случаях они могут быть более предпочтительными для отдельных групп пациентов: в педиатрической практике используют ректальный путь введения, для противомикробных препаратов при лечении заболеваний органов малого таза у женщин — интравагинальный путь. Для регистрации лекарственных препаратов необходимо проведение доклинических исследований на животных. Перед выполнением научно-исследовательской работы осуществляется работа биоэтической комиссии, которая в ходе своей деятельности проводит экспертизу проектов этих исследований. Ключевым этапом обсуждения комиссии является рассмотрение проекта на соответствие принципам 3Rs (принципов гуманной методики эксперимента). На сегодняшний день не существует единых требований, региональных и международных норм, которые содержали бы рекомендации по допустимым объемам введения веществ лабораторным животным ректальным и интравагинальным путями. Рассчитанные в данном исследовании объемы помогут сократить количество животных в эксперименте, а также свести к минимуму боль и дистресс. Цель настоящего исследования — определение рекомендованных и максимальных объемов веществ при ректальном и интравагинальном путях введения для животных следующих видов: хомяк сирийский, морская свинка, крыса Wistar, мышь ICR-CD1, песчанка, кролик (советская шиншилла), хорек, кошка (русская голубая), собака (бигль), карликовая свинья, мармозетка (*Callithrix jacchus*) и яванский макак (*Macaca fascicularis*). В качестве тестируемых объектов использовали коммерчески доступные суппозитории для ректального и вагинального путей применения. В зависимости от вида животных суппозитории вводили в готовой лекарственной форме или в виде расплава. Введение выполняли при фиксации животных, седацию не применяли. Критериями, относящими выбранные объемы к допустимым или максимальным, являлись показатели клинического наблюдения за животными, оцениваемые в баллах. В результате проведенной работы установлены рекомендованные (не вызывающие беспокойства или боли) и максимально допустимые (вызывающие некоторое беспокойство или кратковременную легкую боль) объемы для ректального и вагинального введения.

**Ключевые слова:** ректальное введение, интравагинальное введение, доклинические исследования, объемы введения

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Чернышова А.В., Рощина Е.А., Алексеева Л.И., Кательникова А.Е., Макарова М.Н. Рекомендованные и максимально допустимые объемы для ректального и интравагинального введения лекарственных средств разным видам животных. Лабораторные животные для научных исследований. 2023; 1. 40–51. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-01-04>.

# Recommended and maximum allowable volumes for rectal and intravaginal administration of drugs of different animal species

A.V. Chernyshova\*, E.A. Roshchina, L.I. Alekseeva, A.E. Katelnikova, M.N. Makarova

Research and manufacturing company "Home of Pharmacy", Leningrad oblast, Russia

\* E-mail: chernyshova.av@doclinika.ru

**Abstract.** Rectal and intravaginal routes of administration are often used in clinical practice, in some cases they may be more preferable for certain groups of patients: in pediatric practice, the rectal route of administration is used, for antimicrobials for the treatment of diseases of the pelvic organs in women, the intravaginal route is used. Preclinical studies on animals are required for registration of medicines. Before the implementation of research work, the work of the bioethical commission is carried out, this in the course of its activities conducts a projects' examination of these studies. The key stage of the discussion of the commission is the consideration of the project for compliance with the principles of "3Rs" (principles of humane experimental methodology). To date there are no uniform requirements, regional and international standards that would contain recommendations on the permissible volumes of administration by rectal and intravaginal routes to laboratory animals. The volumes calculated in this study will help to reduce the number of animals in the experiment, as well as minimize pain and distress. The aim of this study was to determine the recommended and maximum volumes for rectal and intravaginal routes of administration for animals of the following species: Syrian hamster, guinea pig, Wistar rat, ICR-CD1 mouse, gerbil, rabbit (Soviet chinchilla), ferret, cat (Russian blue), dog (beagle), pygmy pig, marmoset (*Callithrix jacchus*) and cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). Commercially available suppositories for rectal and vaginal administration were used as test objects. Depending on the type of animal, suppositories were administered in the finished dosage form or in the form of a melt. The introduction was performed while fixing the animals, sedation was not used. The criteria for classifying the selected volumes as acceptable or maximum were indicators of clinical observation of animals, assessed in points. As a result of the work carried out, recommended (not causing concern or pain) and maximum allowable (causing some concern or short-term mild pain) volumes for rectal and vaginal administration were established.

**Keywords:** rectal administration, intravaginal administration, preclinical studies, volume of administration

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**For citation:** Chernyshova A.V., Roshchina E.A., Alekseeva L.I., Katelnikova A.E., Makarova M.N. Recommended and maximum allowable volumes for rectal and intravaginal administration of drugs of different animal species. *Laboratory Animals for Science*. 2023; 1. 40–51. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-01-04>.

## Введение

Ректальный и интравагинальный способы введения лекарственных препаратов, при которых реализуется доставка действующих веществ к слизистым оболочкам прямой кишки и влагалища, достаточно часто используются в доклинических исследованиях. При разработке данных лекарственных средств для местного применения требуется, чтобы готовая лекарственная форма препарата оставалась в области действия для достижения терапевтического эффекта (например, лечение запоров, геморроя, вагинита и др.). Наиболее эффективное системное действие препарат оказывает в случае, если всасывание лекарственного средства происходит через слизистые оболочки прямой кишки или влагалища

(например, лечение боли, лихорадки, тошноты и т.д.) [1].

Суппозитории являются наиболее распространенной лекарственной формой для ректального и интравагинального введения, также используются пены, вкладыши и мягкие лекарственные формы [2].

Для изучения безопасности препарата требуется проведение доклинических исследований на животных<sup>1</sup>. При планировании такого исследования неправильно подобранный объем тестируемого лекарственного средства способен привести к страданию животного и оказать неблагоприятное воздействие на его организм, а полученные данные могут быть искажены или неверно интерпретированы.

Цель работы — определение объема/количества суппозитория для интравагинального

<sup>1</sup> Решение Коллегии ЕЭК № 202 от 26.11.19 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

и ректального способов введения у разных видов лабораторных животных для дальнейшей разработки единых стандартов, учитывающих нормы гуманного обращения с животными.

В данной работе рекомендованный объем для однократного введения — это оптимальный объем вводимого лекарственного средства, который не вызывает у животного дискомфорт, болевые ощущения и не влияет на его поведение. Максимальный объем вводимого лекарственного средства для однократного введения — это объем, который является физиологически возможным, но может вызвать кратковременный дискомфорт или легкую кратковременную боль у животного и потребовать дополнительной подготовки перед проведением манипуляции (депривация кормом, установка внутривенного или артериального катетера, анестезия и др.). Информационная доступность и использование сведений о рекомендованных и максимальных объемах для введения лекарственных средств позволят более рационально подходить к вопросу разработки плана исследования, сводя к минимуму страдания животного [3].

Выбор вида животных в большинстве случаев не предписывается нормативными документами, чаще всего в доклинических исследованиях используются мыши, крысы, кролики, собаки, карликовые свиньи или нечеловекообразные приматы [4–6]. В данной работе, помимо выше перечисленных животных, были проведены исследования на песчанках, хомячках, морских свинках, хорьках и кошках.

При анализе литературы по теме работы были получены результаты, приведенные в табл. 1. На основании данных сведений выбраны минимальные и максимальные объемы введения лабораторным животным для исследования.

## Материал и методы

Данное исследование проведено в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей и правилами надлежащей лабораторной практики<sup>2</sup>.

Исследование проводили на следующих видах лабораторных животных:

- хомяк, морская свинка, крыса Wistar, мышь ICR-CD1, песчанка, кошка, собака, карликовая свинья, мармозетка и яванский макак. Источник получения — АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»;
- кролик (советская шиншилла) — ФГУП ОПХ «Манихино» и хорек — ФГУП «Русский соболь». Количество животных каждого вида указано в табл. 2.

Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU

Европейского парламента и Совета Европейского союза<sup>3</sup>. Ректальное введение осуществляли самцам или самкам, интравагинальное — самкам. В табл. 2 представлены массы тела животных и информация о лишении корма. Доступ к воде не ограничивали.

Препараты (суппозитории) выбирали таким образом, чтобы их действующие вещества не вызывали местного раздражения, побочные эффекты от приема препаратов должны быть минимальны. Для интравагинального введения использовали Хлоргексидин, суппозитории вагинальные, 16 мг (АО «Фармпроект», Россия), для ректального — Бифидумбактерин, суппозитории вагинальные и ректальные (АО «ФИРМА «ВИТАФАРМА», Россия). Выбранные препараты по своим свойствам при данных путях введения не должны оказывать токсического действия на организм животного. Подробная информация об используемых препаратах представлена в табл. 3.

Введение суппозитория выполняли без применения наркотизирующих ветеринарных препаратов. В случае невозможности использования готовой лекарственной формы животному вследствие малых размеров тела осуществляли предварительное расплавление суппозитория в термостате ELMI TW-2 (СИА «ЭЛМИ», Рига) при температуре  $38 \pm 2$  °C в течение 10–15 мин. Введение расплавленных суппозитория (суппозиторной массы) проводили при помощи инсулинового шприца без иглы (рис. 1 и 2).

На основании данных литературы были подобраны минимальные и максимальные объемы для интравагинального и ректального введения, представленные в табл. 4 и 5.

Введение объектов в минимальном и максимальном объемах осуществляли на одних и тех же животных. В первый день животным вводили минимальный объем, на следующий день тестировали максимальную дозу для использования, которая варьировала в зависимости от реакции и состояния животного.

Объемы введения (рекомендованные и максимальные) определяли на основании клинического наблюдения за животными в течение 30 мин после применения объектов. Оценку проводили в баллах по следующим критериям: 1) поведение животного в отношении места введения (не обращает внимания — 0; проявляет заинтересованность, вылизывает/покусывает — 1); 2) состояние готовой лекарственной формы (ГЛФ) (не вытекает — 0; выделение небольшого количества от введенного объема — 1; выделение большей части введенного объема/выпадение части или целого суппозитория — 2);

<sup>2</sup> European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, Strasbourg, 1986.

<sup>3</sup> Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. яз. М.С. Красильщиковой, И.В. Белозерцевой. Санкт-Петербург, 2012. 50 с.

**Таблица 1.**  
Данные литературы по объемам ректального и вагинального введения

Вид животного	Способ введения	Возраст или масса тела животных	Инструмент для введения	Использование анестезии	Объем введения	Режим введения
Мыши	Ректальный	—	—	—	—	—
	Интравагинальный	8 нед	—	Нет	50 мкл геля [7]	5 дней в неделю в течение 13 недель
		6–8 нед	Пипетка	»	15 мкл геля [8]	Всего 5 введений в течение 3 дней
		28–30 г	Шприц Гамильтона с тупой иглой	»	10 мкл геля однократно [9]	Однократно
		7 нед	—	»	1 суппозиторий [9] (0,4 см диаметр и 0,5 см длина) [10]	»
Песчанки	Ректальный и интравагинальный	—	—	—	—	
Морские свинки	То же	—	—	—	—	
Крысы	Ректальный	190–250 г	—	Нет	100 мг суппозитория/ 100 г массы тела, суппозиторий вводили на глубину 1 см [11]	Однократно
		≈ 500 г	—	Эфирный наркоз	1 суппозиторий (диаметр 6 мм, длина 0,5 см) [12]	»
		240–280 г	—	То же	1 мл раствора [13]	Ежедневно в течение 14 дней
	Интравагинальный	220–230 г	Шприц с зондом для внутрижелудочного введения	»	0,2 мл геля под анестезией, однократно [9]	Однократно
		250–330 г	—	Нет	1 суппозиторий массой 50 мг [14]	Множественно на 3, 7 и 14-й дни
Кролики	Ректальный	200–300 г	Шприц с катетером Фолея	»	0,2 мл геля или крема, ежедневно в течение 10 дней [15]	—
		2,0–2,4 кг	Стеклянный инжектор диаметром 1 см вводили на глубину 3 см	»	1 г расплавленного суппозитория [16]	Однократно
	Интравагинальный	4–5 кг	—	»	1 мл эмульсии [17]	Ежедневно в течение 10 дней
		2–3 кг	Шприц с катетером Фолея	»	1 мл геля или крема [15]	Ежедневно в течение 10 дней
—	Шприц	»	0,5 мл геля [18]	Ежедневно в течение 7 дней		

Вид животного	Способ введения	Возраст или масса тела животных	Инструмент для введения	Использование анестезии	Объем введения	Режим введения
Кролики	Интравагинальный	—	Шприц с резиновым (уретральным) катетером	Нет	1 мл геля или крема [19]	Ежедневно в течение 10 дней
		≈ 7,5 мес (2,84–3,74 кг)	Шприц с пупочным катетером	»	1 мл раствора [20]	Ежедневно в течение 28 дней
		≈ 2 кг	—	»	Суппозитории массой 0,25 г/кг [21]	Однократно
Кошки	Ректальный	20–26 нед	Пипетка с тупым концом	Комбинация кетамина, атропина и ацепромазина	0,3 мл геля [22]	»
		2–4 года (3,8–5,8 кг)	—	Нет	Суппозитории размерами диаметром 0,5–0,7 см, длина 3,2 см [23]	»
		—	Насадка для ректального введения людям	—	0,35 мл геля, однократно [23]	»
		3–5 лет	Пластиковая пипетка с тупым концом	Медетомидина гидрохлорид (0,1–0,2 мг/животное)	1 мл суспензии [24]	»
	Интравагинальный	20–26 нед	Пипетка с тупым концом	Комбинация кетамина, атропина и ацепромазина	0,4 мл геля [22]	»
Хорьки	Ректальный и интравагинальный	—	—	—	—	—
Свинохвостый макак	Ректальный	—	—	Нет	2,5 мл геля [25]	Ежедневно в течение 3 дней
		—	—	»	1,5 мл геля [25]	Ежедневно в течение 4 дней
	Интравагинальный	≈ 6 лет (5–11 кг)	Шприц с назогастральным зондом	Кетамин	3 мл геля [26]	2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня в течение 10 нед
		≈ 8 кг	То же	Да	1 мл геля [27]	Один раз в неделю в течение 3 нед
	Ректальный	—	—	—	—	—
Макаки резус	Интравагинальный	—	Назогастральный зонд	При помощи кетамина (от 5 до 20 мг/кг)	1 мл геля [18]	Ежедневно в течение 7 дней
		—	—	Нет	3 мл геля [28]	Один раз в неделю в течение 3 нед
Собаки Бигль	Ректальный	1,5–6,5 лет (7–17 кг)	—	»	Суппозиторий (размеры не указаны) [29]	Однократно
	Интравагинальный	—	—	—	—	—

Примечание. «—» — Данные в источниках литературы не представлены.

**Таблица 2.**  
Масса тела животных и депривация корма

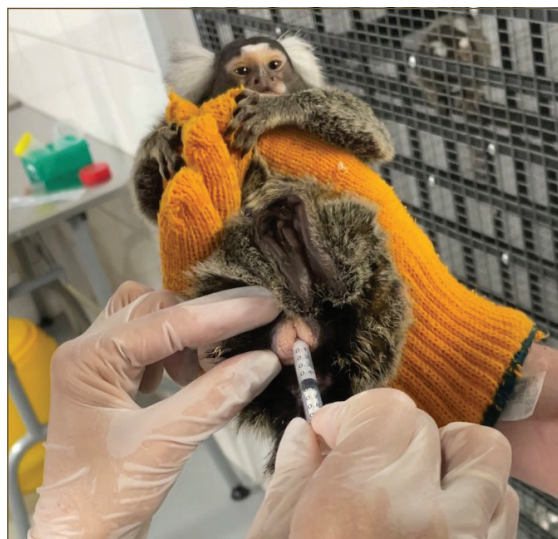
Вид животного	Число животных (ректально/интравагинально)	Средняя масса тела, г ( $M \pm SEM$ )	Депривация корма
Мышь ICR-CD1	5/6	27,2±0,51	На 12 ч
Песчанка	6/6	64,8±1,04	На 12 ч
Хомяк	4/6	80,2±2,01	На 12 ч
Крыса Wistar	7/6	273,4±3,72	На 12 ч
Морская свинка	4/4	1018,0±28,25	На 12 ч
Мармозетка	4/4	268,3±4,21	Отсутствовала
Кролик	4/4	2,4±0,16	»
Хорек	4/4	1,4±0,18	На 12 ч
Кошка	4/4	3,4±0,13	На 12 ч
Собака	5/5	15,6±0,47	На 12 ч
Карликовая свинья	6/4	48,5±1,61	Отсутствовала
Яванский макак	4/4	2,2±0,16	»

**Таблица 3.**  
Характеристика объектов введения

Характеристика	Бифидумбактерин (ректальное введение)	Хлоргексидин (интравагинальное введение)
Линейные размеры суппозиториев, см	2,7×1,3×1,3	2,7×0,9×0,9
Описание	Суппозитории белого или разных оттенков бежевого цвета, конусообразной или цилиндрической формы, допускается неоднородность цвета в виде вкраплений или «мраморности», а также окрашивание кончика суппозитория от бледно-желтого до светло-коричневого цвета, имеет специфический запах кондитерского жира	Суппозитории белого или белого с желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы
Действие препарата	Способствует вытеснению патогенной и условно-патогенной микрофлоры и восстановлению нормофлоры кишечника	Является антисептическим препаратом для местного (интравагинального) применения, активен в отношении простейших, грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов



**Рис. 1.** Ректальное введение расплавленного суппозитория при помощи инсулинового шприца самцу мармозетки



**Рис. 2.** Интравагинальное введение расплавленного суппозитория при помощи инсулинового шприца самке мармозетки

**Таблица 4.**  
Характеристика планируемых экспериментальных групп для ректального введения

Вид животного	Планируемый объем для отработки введения, мл	
	Минимальный	Максимальный
Мышь ICR-CD1	0,01	0,05
Песчанка	0,2	0,5
Крыса Wistar		
Хомяк	0,2	1,0
Морская свинка		
Кролик		
Хорек	1 суппозиторий (3 г)	3 суппозитория (9 г)
Кошка		
Собака	1 суппозиторий (3 г)	3 суппозитория (9 г)
Карликовая свинья	1 суппозиторий (3 г)	5 суппозитория (9 г)
Мармозетка	0,1	0,5
Яванский макак	1 суппозиторий (3 г)	3 суппозитория (9 г)

**Таблица 5.**  
Характеристика планируемых экспериментальных групп для интравагинального введения самкам

Вид животного	Планируемый объем для отработки введения, мл	
	Минимальный	Максимальный
Мышь ICR-CD1	0,01	0,05
Песчанка	0,05	0,1
Крыса Wistar		
Хомяк	0,05	0,2
Морская свинка		
Кролик *		
Хорек *	0,1	1
Кошка		
Собака	1 суппозиторий (2,9 г)	3 суппозитория (8,7 г)
Карликовая свинья	1 суппозиторий (2,9 г)	5 суппозитория (14,5 г)
Мармозетка	0,1	0,5
Яванский макак	1 суппозиторий (2,9 г)	3 суппозитория (8,7 г)

*Примечание. \* В данном случае в качестве максимального объема для интравагинального введения был рассмотрен 1 мл на основе данных литературы и с учетом массы тела животных, использованных в работе (в среднем 2400 г). Поскольку при изучении токсичности при многократном введении необходимо оценить несколько уровней доз, то при выборе минимального объема исходили из удобства рутинного введения препарата с помощью инсулинового шприца без иглы с учетом анатомо-физиологических особенностей животного.*

3) осмотр места введения (не отличается от состояния до введения — 0; небольшое покраснение, возможно начало отека — 1; сильное покраснение и выраженный отек — 2).

При осмотре животного регистрировали общее состояние, например, угнетение/возбуждение или другие наблюдаемые проявления дискомфорта.

Объем для введения рекомендован, если медиана баллов по результатам каждого показателя клинического наблюдения равнялась

нулю, максимально возможный объем, если медиана была не более 1 балла.

## Результаты и обсуждение

В ходе эксперимента во время использования максимальных объемов обнаружилось, что некоторые объемы введения, указанные в источниках литературы, оказались слишком большими для животных. На основе полученных данных проводилась корректировка объемов

**Таблица 6.**  
Количество животных, исключенных из расчета анализа показателей клинического наблюдения, и объемы введения (ректальный путь)

Вид животных	Количество животных	Объем введения	Примечание
Мышь ICR-CD1	1	0,05 мл — самка № 1.1	Выделение большей части введенного объема
Песчанка	2	0,5 мл — самка № 1.1, 0,6 мл — самка № 1.2	Возможность введения объема больше предполагаемого
Крыса Wistar	3	1,0 мл — самка № 1.1, 0,8 мл — самка № 1.2, 0,6 мл — самка № 1.4	Выделение большей части введенного объема
Кролик	2	1 суппозиторий (рекомендуемый объем) — самец № 1.1, 3 суппозитория (максимальный объем) — самец № 1.1, 2 суппозитория (максимальный объем) — самец № 1.2	При планировании в качестве минимального объема был рассмотрен 1 суппозиторий, для максимального — 3. По результатам введения 1 суппозиторий был определен как максимальный объем
Хорек	1	2,5 мл — самец № 2.1	Большие потери расплавленной формы суппозиториев
Карликовая свинья	1	5 суппозиториев — самка № 3.1	Выделение большей части введенного объема

**Таблица 7.**  
Количество животных, исключенных из расчета анализа показателей клинического наблюдения, и объемы введения (интравагинальный путь)

Вид животных	Количество животных	Объем введения	Примечание
Мышь ICR-CD1	2	0,05 мл — самка № 2.1, 0,04 мл — самка № 2.2	Выделение большей части введенного объема
Песчанка	2	0,1 мл — самки №№ 2.1 и 2.2	
Крыса Вистар	1	0,2 мл — самка № 2.1	
Хомяк	2	0,2 мл — самка № 2.1, 0,1 мл — самка № 2.3	Введение самке № 2.1 — выделение большей части введенного объема, самке № 2.3 — возможность введения большего объема
Хорек	2	1,0 мл — самка № 2.5, 0,8 мл — самка № 2.6	
Собака	1	3 суппозитория — самка № 2.5	
Карликовая свинья	2	5 суппозиториев — самка № 3.1, 4 суппозитория — самка № 3.2	Выделение большей части введенного объема
Мармозетка	2	0,5 мл — самка № 4.5, 0,4 мл — самка № 4.6	
Яванский макак	1	0,6 мл — самка № 1.5	

для введения последующим животным. Данные, представленные в табл. 6 и 7, отражают количество животных, исключенных из расчета медиан, и причину исключения.

Клиническое наблюдение за животными при введении минимальных объемов показало, что препарат полностью оставался в местах введения, состояния места введения не отличалось от состояния до начала процедуры, животные находились в состоянии нормы, не проявляли заинтересованность к месту введения. Данные не приводятся.

Использование максимальных объемов начинали с планируемых в соответствии с табл. 4 и 5, далее максимальные объемы

введения корректировались относительно первой манипуляции, а также реакции животного. Данные объемы и количество животных указаны в табл. 6 и 7. Главным критерием изменения объема введения являлось выделение большей части используемого объема тестируемых объектов. В основном объемы введения сокращались, однако некоторым животным (песчанкам) вводились объемы, больше планируемых.

При применении максимального объема спустя 10–15 мин в месте введения наблюдали минимальное количество препарата. По результатам клинического наблюдения после процедуры, животные не испытывали



**Таблица 8.**  
Оценка клинического наблюдения за животными (ректальное введение максимального объема)

Вид животных	Результат клинического наблюдения, Ме (Q1;Q3)		
	Поведение	Состояние ГЛФ	Осмотр места введения
Мышь ICR-CD1, n=5	0,0 (0,0;0,0)	0,5 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Песчанка, n=6	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,5)	0,0 (0,0;0,0)
Крыса Wistar, n=7	0,0 (0,0;0,0)	0,5 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Хомяк, n=4	0,0 (0,0;0,5)	0,5 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Морская свинка, n=4	0,0 (0,0;0,5)	0,5 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Кролик, n=4	0,0 (0,0;0,0)	1,0 (1,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Хорек, n=4	0,0 (0,0;0,5)	1,0 (1,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Кошка, n=4	0,5 (0,0;1,0)	1,0 (1,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Собака, n=5	0,0 (0,0;0,5)	1,0 (1,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Карликовая свинья, n=6	0,0 (0,0;0,0)	1,0 (1,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Мармозетка, n=4	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Яванский макак, n=4	0,0 (0,0;0,0)	1,0 (1,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)

**Таблица 9.**  
Оценка клинического наблюдения за животными (интравагинальное введение максимального объема)

Вид животных	Результат клинического наблюдения, Ме (Q1;Q3)		
	Поведение	Состояние ГЛФ	Осмотр места введения
Мышь ICR-CD1, n=6	0,5 (0,0;1,0)	0,5 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Песчанка, n=6	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,5)	0,0 (0,0;0,0)
Крыса Wistar, n=6	0,0 (0,0;0,0)	0,5 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Хомяк, n=6	0,0 (0,0;0,0)	0,5 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Морская свинка, n=4	0,0 (0,0;0,5)	0,5 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Кролик, n=4	0,0 (0,0;0,0)	1,0 (0,5;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Хорек, n=4	0,0 (0,0;0,5)	1,0 (0,5;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Кошка, n=4	0,0 (0,0;0,5)	1,0 (0,5;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Собака, n=5	0,0 (0,0;0,5)	1,0 (1,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Карликовая свинья, n=4	0,0 (0,0;0,0)	1,0 (1,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
Мармозетка, n=4	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Яванский макак, n=4	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)

дискомфорта и не проявляли внимания в отношении места введения. При использовании большого количества объема препарата фиксировали значительные потери объектов и заинтересованность животных по отношению к месту введения (за исключением грызунов и кроликов). Результаты представлены в табл. 8 и 9.

На основании полученных данных можно сделать выводы о рекомендованных и максимальных объемах введения, выводы представлены в табл. 10 и 11.

## Заключение

Данное исследование позволило определить рекомендованные и максимальные объемы для ректального и интравагинального введения. В зависимости от размера животных в качестве тестируемых объектов были рассмотрены суппозитории в готовой лекарственной форме и расплавленные суппозитории.

Проведенное исследование позволило оценить и рекомендовать к применению возможные объемы введения исследуемых веществ

**Таблица 10.**  
Объемы введения (ректальный путь)

Вид животных	Рекомендованный объем для введения, мл	Максимальный объем для введения, мл
Мышь ICR-CD1	0,01	Не более 0,04
Песчанка	0,2	Не более 0,7
Крыса Wistar	0,2	Не более 0,7
Хомяк	0,2	Не более 1
Морская свинка	0,2	Не более 1
Кролик	0,2	1 суппозиторий (3 г)
Хорек	0,2	не более 2
Кошка	1 суппозиторий (3 г)	3 суппозитория (9 г)
Собака	1 суппозиторий (3 г)	3 суппозитория (9 г)
Карликовая свинья	1 суппозиторий (3 г)	4 суппозитория (12 г)
Мармозетка	0,1	Не более 0,5
Яванский макак	1 суппозиторий (3 г)	3 суппозитория (9 г)

**Таблица 11.**  
Объемы введения (интравагинальный путь)

Вид животных	Рекомендованный объем для введения, мл	Максимальный объем для введения, мл
Мышь ICR-CD1	0,01	Не более 0,03
Песчанка	0,05	Не более 0,15
Крыса Wistar	0,05	Не более 0,15
Хомяк	0,05	Не более 0,15
Морская свинка	0,05	Не более 0,2
Кролик	0,1	Не более 1
Хорек	0,1	Не более 0,5
Кошка	1 суппозиторий (2,9 г)	2 суппозитория (5,8 г)
Собака	1 суппозиторий (2,9 г)	2 суппозитория (5,8 г)
Карликовая свинья	1 суппозиторий (2,9 г)	3 суппозитория (8,7 г)
Мармозетка	0,05	Не более 0,3
Яванский макак	0,1	Не более 0,5

при ректальном и интравагинальном путях экспериментальным животным.

Проведенная работа позволит в дальнейшем гармонизировать общие вопросы дизайна доклинических исследований и ускорить процесс взаимного признания результатов, полученных в разных странах, а также будет способствовать сокращению количества лабораторных животных, ежегодно используемых для проведения экспериментов, и предотвращению получения недостоверных данных.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hua S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations // *Frontiers in Pharmacology*. 2019. Vol. 10. DOI: 10.3389/fphar.2019.01196.
2. Brunaugh A.D. et al. *Essential Pharmaceuticals* // Germany: Springer Nature, 2019. 193 p.
3. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Кухаренко А.Е. и др. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018. Т. 8. № 4. С. 207–217. [Rybakova A.V., Makarova M.N., Kuharenko A.E. et. al. Su-

- shchestvuyushchie trebovaniya i podhody k dozirovaniyu lekarstvennykh sredstv laboratornym zhitovnym // *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. 2018. Vol. 8. N. 4. P. 207–217. (In Russ.).
4. Monticello T.M., Jones T., Dambach D. et al. Current non-clinical testing paradigm enables safe entry to first-in-human clinical trials: the IQ consortium nonclinical to clinical translational database // *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2017. Vol. 334. P. 100–109. DOI: 10.1016/j.taap.2017.09.006.
  5. Clark M., Steger-Hartmann T. A big data approach to the concordance of the toxicity of pharmaceuticals in animals and humans // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018. Vol. 96. P. 94–105. DOI: 10.1016/j.yrtph.2018.04.018.
  6. Olson H., Betton G., Robinson D. et al. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2000. Vol. 32. P. 56–67. DOI: 10.1006/rtph.2000.1399.
  7. D'Cruz O.J., Waurzyniak B., Uckun F.M. Subchronic (13-week) toxicity studies of intravaginal administration of spermicidal vanadocene dithiocarbamate in mice // *Contraception*. 2001. Vol. 64. N. 3. P. 177–185. DOI: 10.1016/S0010-7824(01)00245-1.
  8. Ho H., Li Y., Nie G. Inhibition of embryo implantation in mice through vaginal administration of a proprotein convertase 6 inhibitor // *Reproductive Biology*. 2014. Vol. 14. N. 2. P. 155–159. DOI: 10.1016/j.repbio.2013.12.008.
  9. Liu Y., Yang F., Feng L. et al. *In vivo* retention of poloxamer-based in situ hydrogels for vaginal application in mouse and rat models // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2017. Vol. 7. N. 4. P. 502–509. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.03.003.
  10. Mahjabeen S. et al. Influence of the estrus cycle of the mouse on the disposition of SHetA2 after vaginal administration // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018. Vol. 130. P. 272–280. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.07.004.
  11. Nagatomi A., Mishima M., Tsuzuki O. et al. Utility of a rectal suppository containing the antiepileptic drug zonisamide // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 1997. Vol. 20. N. 8. P. 892–986. DOI: 10.1248/bpb.20.892.
  12. Sakai M., Hobara N., Hokama N. et al. Increased bioavailability of tacrolimus after rectal administration in rats // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2004. Vol. 27. N. 9. P. 1480–1482. DOI: 10.1248/bpb.27.1480.
  13. Chen Y., Chen Y., Liu W.L. et al. Therapeutic effects of rectal administration of muscovite on experimental colitis in rats // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009. Vol. 24. N. 5. P. 912–919. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05721.x.
  14. Okada H., Yamazaki I., Sakura Y. et al. Desensitization of gonadotropin-releasing response following vaginal consecutive administration of leuprolide in rats // *Journal of Pharmacobio-Dynamics*. 1983. Vol. 6. N. 7. P. 512–522. DOI: 10.1248/bpb1978.6.512. PMID: 6417315.
  15. Auletta C.S. Vaginal and Rectal Administration // *Journal of the American College of Toxicology*. 1994. Vol. 13. N. 1. P. 48–63. DOI: 10.3109/10915819409140655.
  16. Ichikawa K., Ohata, I., Mitomi M. et al. Rectal absorption of insulin suppositories in rabbits // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1980. Vol. 32. N. 1. P. 314–318. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1980.tb12927.x.
  17. D'Cruz O.J., Shih M.-J., Yiv S.H. et al. Synthesis, characterization and preclinical formulation of a dual-action phenyl phosphate derivative of bromo-methoxy zidovudine (compound WHI-07) with potent anti-HIV and spermicidal activities // *Molecular Human Reproduction* 1999. Vol. 5. N. 5. P. 421–432. DOI: 10.1093/molehr/5.5.421.
  18. Nuttall J.P., Thake D. C., Lewis M.G. et al. Concentrations of dapivirine in the rhesus macaque and rabbit following once daily intravaginal administration of a gel formulation of [<sup>14</sup>C] dapivirine for 7 days // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008. Vol. 52. N. 3. P. 909–914. DOI: 10.1128/AAC.00330-07.
  19. Eckstein P., Jackson M.C. et al. Comparison of vaginal tolerance tests of spermicidal preparations in rabbits and monkeys // *Journal of Reproductive and Fertility*. 1969. Vol. 20. N. 1. P. 85–93. DOI: 10.1530/jrf.0.0200085.
  20. Chollet J., Mermelstein F. et al. Vaginal tamoxifen for treatment of vulvar and vaginal atrophy: Pharmacokinetics and local tolerance in a rabbit model over 28 days // *International Journal of Pharmaceutics*. 2019. Vol. 570. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118691.
  21. Han X., Zhang Y. et al. Pharmacokinetic study of ginsenoside Re after vaginal administration in rabbits by UPLC-MS/MS determination // *Chinese Herbal Medicines*. 2018. Vol. 10. N. 3. P. 304–309. DOI: 10.1016/j.chmed.2018.03.014.
  22. D'Cruz O.J., Waurzyniak B., Uckun F.M. Antiretroviral spermicide WHI-07 prevents vaginal and rectal transmission of feline immunodeficiency virus in domestic cats // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004. Vol. 48. N. 4. P. 1082–1088. DOI: 10.1128/AAC.48.4.1082-1088.2004.
  23. Schroers M., Meyer-Lindenberg A., Reese S. et al. Pharmacokinetics of low-dose and high-dose buprenorphine in cats after rectal administration of different formulations // *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2019. Vol. 21. N. 10. P. 938–943. DOI: 10.1177/1098612X18810933.
  24. Bishop S.A., Stokes C.R., Gruffydd-Jones T.J. et al. Vaginal and rectal infection of cats with feline immunodeficiency virus // *Veterinary Microbiology*. 1996. Vol. 51. N. 3–4. P. 217–227. DOI: 10.1016/0378-1135(96)00038-7.
  25. Patton D.L., Cosgrove Sweeney Y.T. et al. Preclinical safety and efficacy assessments of dendrimer-based (SPL7013) microbicide gel formulations in a nonhuman primate model // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006. Vol. 50. N. 5. P. 1696–1700. DOI: 10.1128/AAC.50.5.1696-1700.2006.
  26. Parikh U.M., Dobard C., Sharma S. et al. Complete protection from repeated vaginal simian-human immunodeficiency virus exposures in macaques by a topical gel containing tenofovir alone or with emtricitabine // *Journal of Virology*. 2009. Vol. 83. N. 20. P. 10358–10365. DOI: 10.1128/JVI.01073-09.
  27. Pereira L.E., Clark M.R., Friend D.R. et al. Pharmacokinetic and safety analyses of tenofovir and tenofovir-emtricitabine vaginal tablets in pigtailed macaques // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014. Vol. 58. N. 5. P. 2665–2674. DOI: 10.1128/AAC.02336-13.
  28. Dobard C.W., Makarova N., West-Deadwyler R. et al. Efficacy of Vaginally Administered Gel Containing Emtricitabine and Tenofovir Against Repeated Rectal Simian Human Immunodeficiency Virus Exposures in Macaques // *The Journal of Infectious Diseases*. 2018. Vol. 218. N. 8. P. 1284–1290. DOI: 10.1093/infdis/jiy301.
  29. Martí V., Devreese M., Rauch S. et al. Comparative pharmacokinetics of imepitoin after oral and rectal administration in healthy dogs // *The Veterinary Journal*. 2020. Vol. 259. DOI: 10.1016/j.tvjl.2020.105459.

---

### Информация об авторах

**А.В. Чернышова**, старший лаборант отдела специфической токсикологии и фармакодинамики, chernyshova.av@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4306-8059>

**Е.А. Рощина**, научный сотрудник отдела специфической токсикологии и фармакодинамики, <https://orcid.org/0000-0002-9257-4241>

**Л.И. Алексеева**, младший научный сотрудник группы токсикологии, <https://orcid.org/0000-0002-6510-9897>

**А.Е. Кательникова**, кандидат медицинских наук, руководитель группы специфической токсикологии и фармакодинамики, <https://orcid.org/0000-0003-3203-9869>

**М.Н. Макарова**, доктор медицинских наук, директор, <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,  
188663, Россия, Ленинградская обл.,  
Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский,  
ул. Заводская, д. 3, к. 245.

### Information about the authors

**A.V. Chernyshova**, senior assistant of department of specific toxicology and pharmacodynamics, chernyshova.av@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4306-8059>

**E.A. Roshchina**, researcher of department of specific toxicology and pharmacodynamics, <https://orcid.org/0000-0002-9257-4241>

**L.I. Alekseeva**, junior researcher of toxicology group, <https://orcid.org/0000-0002-6510-9897>

**A.E. Katelnikova**, Candidate of Medical Sciences, head of department of specific toxicology and pharmacodynamics, <https://orcid.org/0000-0003-3203-9869>

**M.N. Makarova**, Doctor of Medical Sciences, director, <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
Research and manufacturing company  
“Home of Pharmacy”,  
188663, Russia, Leningrad oblast,  
Vsevolzhskiy district, Kuzmolovskiy t.s.,  
Zavodskaya st. 3–245.

---

### Вклад авторов в написание статьи

**А.В. Чернышова** — анализ научной и методической литературы, сбор и систематизация материала, статистическая обработка данных, написание, редактирование и доработка текста рукописи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

**Е.А. Рощина** — анализ научной и методической литературы, сбор и систематизация материала, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста рукописи.

**Л.И. Алексеева** — сбор и систематизация материала.

**А.Е. Кательникова** — анализ научной и методической литературы, редактирование текста рукописи.

**М.Н. Макарова** — идея исследования, редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

### Authors contribution

**A.V. Chernyshova** — analysis of scientific and methodological literature, collection and analysis of data, statistical processing of data, writing, editing and finalizing the text of the manuscript, responsibility for all aspects of the work related to the reliability of the data.

**E.A. Roshchina** — analysis of scientific and methodological literature, collection and analysis of data, work with literary sources, writing the text of the article.

**L.I. Alekseeva** — collection and analysis of data.

**A.E. Katelnikova** — a nalysis of scientific and methodological literature, manuscript editing.

**M.N. Makarova** — research idea, manuscript editing, the final version of manuscript approval.

### Сведения о конфликте интересов

М.Н. Макарова является членом редакционной коллегии журнала «Лабораторные животные для научных исследований». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Conflict of interest

M.N. Makarova is a member of the editorial board of Laboratory animals for science. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Дата поступления рукописи  
в редакцию: 23.12.2022

Дата рецензии статьи: 10.01.2023

Дата принятия статьи к публикации: 30.01.2023

Received: 23.12.2022

Reviewed: 10.01.2023

Accepted for publication: 30.01.2023