

## ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПЕРЦОВЫХ ПЛАСТЫРЕЙ НА ДОБРОВОЛЬЦАХ

С.И. Кедров

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко*

Изучалось действие следующих перцовых пластырей производства ОАО «Новосибхимфарм»: пластыри стандартной прописи с добавлением муки и без муки, пластыри стандартной прописи с добавлением димексида и без добавления димексида, пластыри с увеличенным количеством экстракта перца с включением муки и без муки. В качестве препарата сравнения использовался перцовый пластырь ЗАО «Верофарм», а в качестве пластыря контрольной группы лейкопластырь ОАО «Новосибхимфарм».

Предварительные (острые и хронические) эксперименты на животных показали, что изученные новые пластыри по раздражающему действию и токсичности практически не отличаются от препарата сравнения – перцового пластыря ЗАО «Верофарм».

В результате проведенных исследований на добровольцах выяснено, что из представленных образцов новых пластырей производства ОАО «Новосибхимфарм» выявлены 2 наиболее активных образца, один из которых идентичен по составу перцовому пластырю ЗАО «Верофарм», второй – не содержит в своем составе муку, но в него входит димексид. Пластырь №2 может быть предметом патентования.

Применение лекарственных средств резорбтивного действия всегда чревато появлением достаточного большого количества побочных эффектов, часто без гарантированного оптимального лечебного эффекта. Вещества рефлекторного действия выгодно отличаются тем, что почти не проникают в системный кровоток и рефлекторно изменяют кровообращение и метаболические процессы в патологически измененных тканях.

Раздражение рецепторов кожи или слизистых вызывает следующие типы эффектов:

1. Местные: гиперемия, отечность, чувство боли, жжение;

2. Рефлекторные:

а) аксон-аксон рефлексы,

б) возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров,

в) стимуляция системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников приводящая к усилению выделения АКТГ глюкокортикоидов;

3. Гуморальные эффекты: поступление в кровеносное русло биологически активных веществ.

На основе этих эффектов формируется процесс выздоровления.

Известно наличие на коже зон Захарьина – Геда, раздражение которых создает очаг возбуждения в спинном мозге, который может гасить па-

тологические нервные импульсы, идущие от заболевших органов. Наибольшую популярность в этом плане получили горчичники, действующим началом которых является, имеющийся в семенах горчицы, гликозид синегрин. Он под влияние фермента мерозина, активируемого теплой водой, гидролизует с образованием аллилизотиоционата, последний вызывает раздражение болевых рецепторов кожи. Горчичники представляют собой лист специальной бумаги, покрытый обезжиренным порошком (горчичной мукой) или пакеты, наполненные горчичной мукой. Неудобства применения горчичников объясняются обязательным наличием теплой воды, что ограничивает их использование в полевых условиях, а также обязательным отсутствием движений пациента, поскольку горчичник плохо фиксируется на коже. Этим недостатком лишен перцовый пластырь, представляющий куски специальной ткани, на которые нанесена пластырная масса, содержащая в качестве основного действующего вещества экстракт перца стручкового. Такой пластырь применяется как отвлекающее, обезболивающее средство при радикулитах, невралгиях, миозитах, люмбаго и т.д.. Его можно применять в любых условиях, не снимая до 2-х суток, он хорошо фиксируется на коже, удобен в хранении, его можно дозировать уменьшая или увеличивая площадь раздражения [1].

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности и необходимости совершенствования изготовления и применения пластырных лекарственных форм рефлекторного действия, что и явилось предметом исследования. Для промышленного выпуска перцового пластыря необходимо выяснение степени его раздражающего действия и безопасности применения в сравнении с существующими.

Для испытаний были представлены образцы, где было изменено количество экстракта перца стручкового, масла терпенового очищенного, метилсалицилата. Были также изготовлены пластыри с введением в качестве проводника диметилсульфоксида (син.: димексид), а также пластыри без добавления муки.

В качестве препарата сравнения использовался перцовый пластырь ЗАО «Верофарм», а в качестве пластыря контрольной группы лейкопластырь ОАО «Новосибхимфарм». Лейкопластырь относится по составу к липким каучуковым намазанным пластырям. В состав этого пластыря не входят раздражающие вещества, но липкие свойства также могут оказать какое-либо рефлекторное действие, поэтому для выявления истинного раздражающего действия перцовых пластырей лейкопластырь является наиболее подходящим препаратом контроля.

Изучалось действие следующих перцовых пластырей производства ОАО «Новосибхимфарм»: пластыри стандартной прописи с добавлением муки и без муки, пластыри стандартной прописи с добавлением димексида и без добавления димексида, пластыри с увеличенным количеством экстракта перца с включением муки и без муки. Многочисленные (острые и хронические) эксперименты на животных показали, что изученные новые пластыри по раздражающему действию и токсичности практически не отличаются от препарата сравнения – перцового пластыря ЗАО «Верофарм».

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все исследования проводились в первую половину дня (9–12 часов).

Испытание специфической активности проводилось на 190 добровольцах обоего пола в возрасте 20–22 года, без учета цвета глаз, кожных покровов и волос (в каждой основной группе – 20 человек).

Объективным критерием раздражающего действия служило изменение температуры кожи при действии пластырей [2]. Субъективным количественным методом служила степень жжения в месте нанесения пластыря, что оценивалось по 4-х балльной шкале: 0 баллов – отсутствие жжения, 1 балл – слабое жжение ( условно +), 2 балла – среднее

жжение (условно ++), 3 балла – сильное жжение (условно +++). Кроме того, учитывалась степень гиперемии, которая в основном соответствовала степени жжения, и наличие отека и зуда. Пластырь наклеивался на внутреннюю поверхность левого предплечья на расстоянии 10 см от наружной складки запястья. Температура кожи измерялась при помощи электротермометра медицинского ТПЭМ-1, предназначенного для измерения температуры на кожных покровах, в мягких тканях и в полостях человека. Температура воздуха была 20–21° С, при которой паспортная погрешность измерения составляет  $\pm 0,05^\circ$  С. Учитывая, что проведенные С.А. Кривошеевым [3] испытания на добровольцах перцового пластыря производства ЗАО «Верофарм» показали, что «эффект жжения» наступал не позднее, чем через 1 час после аппликации, то мы температуру кожи измеряли до наклеивания пластыря, через 60 минут пластырь снимали и повторно измеряли температуру в том же самом месте. Оценивали изменение кожной температуры ( $\Delta t^\circ$  С). Контролем служила группа, которой приклеивали лейкопластыри, а для сопоставления раздражающего действия использовали перцовый пластырь производства ЗАО «Верофарм».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Конечным этапом исследования специфической активности перцовых пластырей является изучение их действия на добровольцах. Исследование проводилось на 80 добровольцах обоего пола в возрасте от 20 до 22 лет, которые были распределены на следующие группы (табл. 1).

Перцовый пластырь №1 содержит стандартный состав, включая муку; перцовый пластырь №2 не содержит муки, но включает димексид, остальной состав – стандартный; пластырь №3 – содержит стандартный состав, выпускается в ЗАО «Верофарм» – препарат сравнения; пластырь №4 – лейкопластырь ОАО «Новосибхимфарм» – контроль.

Пластырь наклеивали на внутреннюю поверхность левого предплечья на расстоянии 10 см от наружной складки запястья. Оценивали время наступления действия пластыря в виде покраснения, жжения, боли, зуда. Время экспозиции пластыря – 60 минут, наблюдение продолжали еще в течение 60 минут после снятия пластыря. В зоне наложения пластырей проводили измерение температуры до и после действия пластыря, а эффект обозначали как разность температуры до и после наложения пластыря ( $\Delta t^\circ$  С). Данные по изменению температуры кожи представлены в таблице 2.

Распределение добровольцев по группам

№ образца	Название пластыря	Количество
1	Перцовый пластырь ОАО «Новосибхимфарм»)	20
2	Перцовый пластырь ОАО «Новосибхимфарм»)	20
3	Перцовый пластырь (ЗАО «Верофарм»)	20
4	Лейкопластырь( ОАО «Новосибхимфарм»)	20

Таблица 2

Изменение кожной температуры ( $\Delta t^{\circ}\text{C}$ ) при действии пластырей

Группа	( $\Delta t^{\circ}\text{C}$ )
Перцовый пластырь № 1 (ОАО «Новосибхимфарм») (n-20)	+0,97±0,26 P < 0,05
Перцовый пластырь № 2 (ОАО «Новосибхимфарм») (n-20)	+0,76±0,27 P > 0,05
Перцовый пластырь №3 (ЗАО «Верофарм») (n-20)	+1,1±0,35 P < 0,05
Лейкопластырь ОАО «Новосибхимфарм» (контроль) (n- 20)	+0,32±0,19

P – достоверность различий с контролем

Эти данные свидетельствуют о том, что все перцовые пластыри вызывают повышение температуры в зоне их нанесения. Перцовый пластырь №1 ОАО «Новосибхимфарм» по этому показателю практически не отличается от пластыря №3 ЗАО «Верофарм», тогда как при действии пластыря №2 ОАО «Новосибхимфарм» выявляется только тенденция к повышению температуры, поскольку в сравнении с действием лейкопластыря (Пластырь №4) этот эффект не достоверен ( $P > 0,05$ ). Вместе с тем следует подчеркнуть, что во всех случаях применения перцовых пластырей отмечается гиперемия зоны наложения пластыря, отличающаяся у всех образцов. Для действия пласты-

ря №3 ЗАО «Верофарм» характерно более равномерное расположение покраснения кожи, тогда как для пластырей №1 и 2 – оно менее равномерно. Начало действия, выраженность эффекта и его длительность представлены в таблице 3.

Представленные в таблице 3 данные свидетельствуют о том, что по таким показателям действия перцовых пластырей, как начало раздражающего действия, степень выраженности раздражающего действия, длительность раздражающего действия имеются отличия между всеми пластырями. Для пластыря №1 характерно более позднее по сравнению с пластырем №3 начало действия ( $P < 0,05$ ), слабо и средне выраженные эффекты в сумме от-

Таблица 3.

Оценка специфической активности пластырей на добровольцах (n=20)

№	Начало д-я (мин.)	Выраженность д-я (%)				Длительность д-я (%)			
		0	1	2	3	0	1	2	3
1	30,55±5,90*	0	30	60	10	0	0	40	60
2	18,45±3,50**	10	45	35	10	10	10	25	55
3	19,65±6,00	10	25	25	40	10	0	25	65
4	0	0				0			

\*  $P < 0,05$  при сравнении с пластырем №3, \*\*  $P > 0,05$  при сравнении с пластырем №3.

Обозначения: 0 – отсутствие эффекта, 1- слабо выраженный эффект, длительность до 30 мин., 2- средне выраженный эффект, длительность – 30-60 мин., 2- сильно выраженный эффект, длительность более 60 мин.

мечаются у 80% добровольцев, тогда как такой суммарный эффект у пластыря №3 отмечается у 50% добровольцев. Вместе с тем, сильно выраженный эффект выявился только у 10% добровольцев при действии пластыря №1, а при действии пластыря №3-у 40 добровольцев. Следовательно, несмотря на то, что у 10% испытуемых эффект от действия пластыря № 3 (ЗАО («Верофарм»)) отсутствовал, а при действии пластыря №1 был в наличии во всех случаях, выраженность максимального действия больше при действии пластыря №3. Однако длительность действия в обоих случаях приблизительно одинакова ( $P>0,05$ ).

При сравнении действия перцовых пластырей №2 и №3 также выявлены некоторые различия. Начало действия этих пластырей практически не отличается, у 10% испытуемых и в том и другом случаях эффект отсутствовал, суммарный эффект слабой и средней выраженности для пластыря №2 выявлен у 80% добровольцев, а при действии пластыря №3, как указывалось выше, – у 50% добровольцев. Такое же приблизительно соотношение выявлено и по длительности действия этих пластырей: длительность действия более 30 мин выявлено у 80% добровольцев при действии пластыря №2 и у 90% добровольцев при действии пластыря №3. Эти различия статистически недостоверны ( $P>0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Из представленных образцов новых пластырей производства ОАО «Новосибхимфарм» выявлены 2 наиболее активных образца, один из которых идентичен по составу перцовому пластырю ЗАО «Верофарм», второй – не содержит в своем составе муку, но в него входит димексид. Пластырь №2 может быть предметом патентования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. Пособие для врачей, т.1, М.:ООО «Новая волна»: Издатель С.Б.Дивов, 2002. -540с.
2. *Кедров С.И.* Способ количественной оценки местнораздражающего действия биологически активных веществ (БАВ). Рац. предложение №2643 от 27.10.2003г.
3. *Кривошеев С.А.* Создание, разработка технологии и организация производства аппликационных лекарственных средств. Автореферат дисс...на соискание доктора фарм.наук.-М., 2003.-47с.