

УДК 615.454.1:612.825.57

ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ ВКУСА ПЕРОРАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ С СИНТЕТИЧЕСКИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.В. Пятигорская, О.М. Ямбикова

Первый московский государственный университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

THE PRINCIPLES OF TASTE MASKING OF ORAL GELS WITH SYNTHETIC DRUGS

M.N. Anurova, E.O. Bakhrushina, N.V. Pyatigorskaja, O.M. Yambikova

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow
E-mail: amn25@yandex.ru*

В статье описаны экспериментальные исследования выбора ароматизаторов и подсластителей для коррекции вкуса пероральных гелей. Показана возможность улучшения органолептических свойств лекарственных препаратов, содержащих субстанции, обладающие неприятным послевкусием и резко выраженным неприятным запахом и горьким вкусом.

Ключевые слова: коррекция вкуса, ароматизаторы, подсластители, пероральный гель, глицин, ибупрофен.

Повышение приверженности пациентов к лекарственной терапии является одной из ключевых задач при лечении вне зависимости от диагноза и степени и тяжести заболевания. Соблюдение больными рекомендуемого режима лечения в значительной степени определяет эффективность терапии. Одним из факторов, определяющих комплаентность лечения, является вкус и запах лекарственных препаратов [9].

Органолептические свойства лекарственных препаратов оцениваются комплексно и представляют собой комбинацию вкусовых ощущений, запаха и консистенции. Для коррекции вкуса лекарственных препаратов применяется ряд методов: технологические (добавление корригентов вкуса и запаха, микрокапсулирование, нанесение оболочек и др.), химические (комплексообразование молекул лекар-

This article presents an experimental study of choice of flavorings and sweeteners for taste correction of oral gels. We have shown the possibility of changing of organoleptic properties for drugs with weak and strong unpleasant odor and taste.

Keywords: correction of taste, flavors, sweeteners, oral gels, glycine, ibuprofen.

ственного вещества с молекулами агента, который блокирует нежелательный вкус, применение в форме пролекарства и др.) и физические методы (перевод лекарственных веществ в нерастворимую форму и др.). Самым простым с точки зрения технологии и одним из самых распространенных методов является введение корригентов вкуса и запаха.

Номенклатура корригентов вкуса и запаха, разрешенных для применения в фармации, достаточно широка. Подсластители по природе происхождения делят на природные и синтетические, по степени сладости относительно сахарозы – на интенсивные подсластители и сахарозаменители. Сахарозаменители, в свою очередь, подразделяются на природные и синтетические (полиолы). Единицей измерения сладости является SES (sweetness equivalency

of saccharose – сладость, эквивалентная сахарозе). Значения SES для различных корригентов находятся в широких интервалах – от 0,16 для лактозы до 500,0–700,0 для сукралозы [1, 3, 4, 5, 6].

Как группы вспомогательных веществ, подсластители и ароматизаторы описаны в иностранных фармакопеях – европейской, британской, национальном формуляре фармакопеи США [3, 12, 13]. В отечественной документации эти группы веществ описаны только в ГОСТ Р 53904-2010 Добавки пищевые.

Согласно фармакопее США, разрешенными к применению в фармации являются синтетические ароматизаторы (этилванилин, анетол, бензальдегид, тимол и др.), а также натуральные ароматизаторы в форме порошков, масел или настоек (апельсиновое, анисовое, розовое масло, настойка толуанского бальзама, настойка кожуры апельсина красного, порошок шоколада и ванили) [13].

В качестве объектов исследования были использованы два модельных вещества, обладающих разными органолептическими характеристиками – глицин и ибупрофен.

Глицин – белый мелкокристаллический порошок сладкого вкуса. Ибупрофен – белый кристаллический порошок горького вкуса.

Для получения орального геля глицина в качестве гелеобразователя использовалась целлюлоза марки Tabulose® (Blanver), представляющая собой смесь микрокристаллической целлюлозы и натрий карбоксиметилцеллюлозы [2]. Данный гелеобразователь имеет специфический, характерный привкус целлюлозы (привкус «бумаги»). При этом добавленный в терапевтической концентрации глицин, оказался не способен скорректировать вкус препарата. В качестве корригентов для орального геля использовали подсластители – сахарозу (ООО «Химстатус»), маннитол (Roquette Freres), мальтитол (Roquette Freres), аспартам (NutraSweet Company), сахар марки

Compri-Zucker®G (Südzucker AG), а также ароматизаторы – ванилин (ООО «Фармпро») и «Апельсин» (ООО «Скорпио-Аромат»).

Пероральный гель ибупрофена получали на основе производных акриловой кислоты и полиэтиленгликоля – Carbopol 974P (Lubrizol) и Kolliphor 407 (BASF). В качестве корригентов запаха и вкуса изучали возможность использования подсластителей: аспартама (NutraSweet Company), сорбитола (Roquette Freres) и Compri-Zucker®G (Südzucker AG), а также ароматизаторов – ванилина (ООО «Фармпро») и «Апельсин» (ООО «Скорпио-Аромат»).

Для получения гелей использовали лабораторное оборудование – весы лабораторные AND EK 200i, магнитную мешалку с подогревом Экрос ES 6120, верхнеприводную лопастную мешалку Экрос ES 8300 D.

Для определения вкуса были использованы метод определения числовых индексов и органолептический метод оценки корригентов А.И. Тенцовой.

Метод определения числовых индексов используется для определения основного вкуса вещества. Группой добровольцев из пяти человек оценивается основной вкус по шкале от 0 до 5, где 0 – очень неприятный вкус, 5 – очень приятный вкус.

Метод, предложенный А.И. Тенцовой, позволяет вывести индекс вкуса. Группой добровольцев из двадцати человек оценивается вкус образцов геля по предложенной схеме. Учитываются показатели «сладость» (1 – несладкий, 5 – очень сладкий), «наличие послевкусия» (1 – отсутствует, 5 – присутствует сильное), «характер послевкусия» (1 – неприятный, 5 – очень приятный), «совместимость вкусов корригента и лекарственного вещества» (1 – несовместим, 5 – совместим), «вкус в целом» (1 – неприятный, 5 – приятный) [7, 8, 10].

Составы образцов орального геля глицина приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Составы образцов геля глицина для оценки вкуса по методу А.И. Тенцовой

Состав, %	Образец, №				
	1	2	3	4	5
Сахароза (ООО "Химстатус")	10,0	–	–	–	–
Маннитол (Roquette Freres)	–	28,0	–	–	–
Мальтитол (Roquette Freres)	–	–	19,0	–	–
Аспартам	–	–	–	0,07	–
Сахар марки Comprî-Zucker® G (Südzucker AG)	–	–	–	–	15,0
Ванилин (ООО «Фарм-про»)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Ароматизатор «Апельсин» (ООО «Скорпио-Аромат»)	–	–	–	–	0,1

Вкус оценивали органолептическим методом А.И. Тенцовой. Из полученных данных выводили индекс вкуса, как среднеарифметическое от всех показателей. Бо-

лее высокий числовой индекс говорит о лучшем маскирующем потенциале корригента. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты определения вкуса образцов орального геля глицина

Показатель № образца	Сладость	Наличие послевкусия	Характер послевкусия	Вкус в целом
1	98	86	86	78
2	94	90	92	96
3	74	76	72	76
4	70	98	62	68
5	96	88	90	98

Наиболее высокими баллами по данным анкетирования обладают образцы гелей под номерами 3 и 4: гель с ванилином и маннитолом и гель с сахаром марки Comprî-Zucker G, ванилином и ароматизатором «Апельсин».

Для орального геля глицина был выбран состав геля № 3 с маннитолом, так как

этот подсластитель не несет энергетической нагрузки, не требует инсулина для усвоения, не вызывает кариеса зубов и может применяться у детей, пожилых людей и больных сахарным диабетом.

Предполагается дозирование орального геля глицина мерной ложкой. Внешний вид геля представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Внешний вид орального геля глицина и метод дозирования

Пероральный гель с нестероидным противовоспалительным средством был разработан на основе производных акриловой кислоты и полиэтиленгликоля. Помимо

ибупрофена, горьким вкусом, а также специфическим неприятным запахом обладает входящий в состав гелеобразователь Carbopol 974P и солубилизатор Kolliphor 407.

Известно, что вкус и запах воспринимаются человеком сочетанно. Первым этапом стала коррекция запаха готовой лекар-

ственной формы. В качестве корригентов использовали ароматизатор «Апельсин» и ванилин (табл. 3).

Таблица 3 – Составы образцов гелей ибупрофена для оценки запаха

<i>Состав, %</i>	<i>Образец, №</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Ванилин (ООО «Фарм-Про»)		1,0	3,0	5,0	5,0
Ароматизатор «Апельсин» (ООО «Скорпио-Аромат»)		—	—	—	0,3

Методом определения числовых индексов было показано, что корригирующей способностью обладает композиция из двух ароматизаторов в соотношении 1:17.

После коррекции запаха была проведена коррекция вкуса. Ароматизатор ванилин обладает собственным сладким вкусом,

однако требуется введение в состав лекарственной формы более интенсивных подсластителей. Изучали возможность использования аспартама (NutraSweet Company), сорбитола (Roquette Freres) и Comprizucker® G (Südzucker AG) (табл.4).

Таблица 4 – Составы образцов гелей ибупрофена для оценки вкуса по методу А.И. Тенцовой

<i>Состав, %</i>	<i>Образец, №</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Ванилин (ООО «Фарм-про»)		5,0	5,0	5,0	5,0
Аспартам (NutraSweet Company)		—	0,3	—	—
Сорбитол (Roquette Freres)		—	—	20,0	—
Comprizucker® G (Südzucker AG)		—	—	—	15,0
Ароматизатор «Апельсин» (ООО «Скорпио-Аромат»)		0,3	0,3	0,3	0,3

По данным анкетирования двадцати добровольцев, образец №2 обладал

наивысшими числовыми показателями, определяющими вкус (табл. 5).

Таблица 5 – Результаты определения вкуса образцов перорального геля ибупрофена

<i>Показатель</i>	<i>Сладость</i>	<i>Наличие послевкусия</i>	<i>Характер послевкусия</i>	<i>Вкус в целом</i>
<i>№ образца</i>	числовой индекс			
1	47	98	31	40
2	92	74	70	85
3	64	87	42	52
4	71	81	41	55

Таким образом, в качестве корригентов органолептических свойств в состав перорального геля ибупрофена вошли аспартам, ванилин и ароматизатор «Апельсин». Дозирование перорального

геля ибупрофена предполагается проводить мерным шприцом из флакона. Внешний вид и упаковка готовой лекарственной формы представлены на рисунке 2.



Рисунок 2 – Упаковка перорального геля ибупрофена и способ дозирования

Выводы

Исследованы составы оральных и пероральных гелей, содержащих лекарственные и вспомогательные вещества, обладающие неприятным послевкусием (гель глицина на основе производного целлюлозы), так и резко выраженным неприятным запахом и горьким вкусом (гель ибупрофена на производном акриловой кислоты). Показано, что в первом случае достаточно введения маннитола (индекс SES 0,5-0,7) и ванилина, а для геля ибупрофена необходимо добавление более интенсивного подсластителя – аспартама (индекс SES 160,0 – 200,0) и комбинации ароматизаторов.

Библиографический список

1. Альтернативные подсластители в обстановке высоких цен на сахар // International sugar organization. Mecas. London, 2012. – Т. 12 (02). – 60 с.
2. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Белозерова Г.В. Биофармацевтическое обоснование состава и технологии орального геля глицина // Тенцова А.И. Эпоха в фармации: сб. публикаций. М.: Перо, 2014. С. 131.
3. ГОСТ Р 53904-2010. Добавки пищевые. Подсластители пищевых продуктов. Термины и определения.
4. Корпачев В.В. Сахара и сахарозаменители. – Киев: Книга плюс, 2004. – 320 с.
5. Котешкова О.М., Сретенская И.С., Анциферов М.Б. Подсластители в питании больных сахарным диабетом // Фарматека. 2006. № 17. С. 10.
6. Кузнецов А.В., Кузнецов А.А. Корригенты вкуса в производстве лекарств // Фармация. 2011. № 2. С. 53-56.
7. Майоров В.А. Вкусовые ощущения. – М.: Научный мир, 2011. – 374 с.
8. Маравина С.В. Корригирование вкуса жидких лекарств // Фармация. – 2001. – №5. – С. 31-35.
9. Мартынов А.А., Спиридонова Е.В., Бутарева М.М. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 1. С. 21–27.
10. Принципы приготовления лекарственных препаратов в условиях аптек / Т.Г. Ярных и др. // Провизор. – 2009. – № 21. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <http://www.provisor.com.ua>. (дата обращения 21.11.2013).

11. Титова А.В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля: дис.... д-ра фармац. наук. – М., 2006. – 412 с.
12. European Pharmacopoeia. – 7th Edition. – 2010. – Vol. 2. – P. 2118-2119.
13. The United States Pharmacopoeia 32 - National Formulary 27. – Washington, D.C.: The United States Pharmacopoeial Convention, 2009. – 815 p.

* * *

Анурова Мария Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Первого московского государственного университета им. И.М. Сеченова. Область научных интересов: разработка лекарственных форм с модифицированным высвобождением, обеспечивающим оптимальный терапевтический эффект. E-mail: amn25@yandex.ru

Бахрушина Елена Олеговна – аспирант кафедры фармацевтической технологии Первого московского государственного университета им. И.М. Сеченова. Область научных интересов: разработка мягких лекарственных форм с оптимальными биофармацевтическими характеристиками.

Пятигорская Наталья Валерьевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по научной работе Первого московского государственного университета им. И.М. Сеченова. Область научных интересов: обращение лекарственных средств: производство, исследование, стандартизация.

Ямбикова Ольга Михайловна – магистр Первого московского государственного университета им. И.М. Сеченова. Область научных интересов: разработка состава и технология пероральных и оральных гелей.