

УДК 615.451.2

**СИРОПЫ: СОСТАВ, ТЕХНОЛОГИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ
ИССЛЕДОВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

¹*М.Е. Ким, ²Э.Ф. Степанова, ¹С.Б. Евсеева*

¹Компания «Ромат», Республика Казахстан, г. Павлодар

²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ
Минздрава России, г. Пятигорск

E-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Приведены обзорные данные для лекарственной формы «сиропы», в том числе для детей, с синтетическими субстанциями: номенклатура, состав, технологические аспекты. Отмечены преимущества и недостатки данной лекарственной формы. Подробно рассмотрены корригенты и другие вспомогательные вещества (стабилизаторы, консерванты, загустители), используемые в составе сиропов. Отражены вопросы современного состояния исследований в области разработки сиропов для детей.

Ключевые слова: сиропы детские, ароматизаторы, красители, подсластители, вспомогательные вещества, исследования

**SYRUPS: COMPOSITION, TECHNOLOGY, CURRENT STATE OF RESEARCH
(REVIEW)**

¹*M.E. Kim, ²E.F. Stepanova, ¹S.B. Evseyeva*

¹"Romat" Pharmaceutical company, Pavlodar, Kazakhstan

²Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of the SGEI HPT VolgSMU of Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk

E-mail: e.f.stepanova@mail.ru

The overview data for the syrups formulation, including syrups for children, with synthetic substances were represented: assortment, composition, technological approach. The advantages and disadvantages of this dosage form were described. Details considered flavoring agents and other auxiliaries (stabilizers, preservatives, thickeners) comprising syrups were closely examined. The issues of current research state of syrups for children were described.

Keywords: syrups for children, flavoring agents, food colors, sweeteners, auxiliaries, researches

Разработка лекарственной формы предусматривает помимо решения вопросов стабильности, биодоступности, создание комфортных условий приема, в т.ч. приемлемых органолептических признаков. Внешний вид лекарственной формы, её органолептические показатели имеют определённое психологическое воздействие, способствующее повышению эффективности лекарственной терапии, особенно для детей и гериатрических больных. В ряде случаев запах и вкус препарата бывают настолько неприятными, что вызывают непереносимость их больными, и даже препятствуют приёму. Поэтому при изготовлении таких лекарственных препаратов прибегают к помощи корригентов, обеспечивающих удобство, комфортность лечения. На сегодняшний день наиболее остро проблема исправления органолептических свойств стоит в педиатрии [1, 2, 16].

В литературе описаны способы корригирования и рекомендации к использованию тех или иных вспомогательных веществ для исправления вкуса горьких, солёных, кислых и приторно сладких лекарственных веществ в различных лекарственных формах. Наибольшую проблему корригирование представляет в жидких пероральных лекарственных формах, в которых наряду с решением вопроса исправления вкуса, цвета, запаха, стоит форма и одновременное изучение влияния корригентов на различные стороны биологической активности и стабильности лекарственной формы в целом [2]. К таким востребованным корригированным лекарственным формам относятся сиропы.

В нормативной документации и литературе можно увидеть несколько разных определений пероральной корригированной лекарственной формы «Сиропы».

Фармакопея СССР ГФ XI издания даёт следующее определение: *сиропы* – концентрированные водные растворы сахарозы, которые могут содержать лекарственные вещества, фруктовые пищевые экстракты [4].

Сиропы - жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, а также их смеси с лекарственными веществами (ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»).

Европейской фармакопеей *сиропы* определяются как водные препараты со сладким вкусом и высокой вязкостью [7].

Андреевой И.Н., Степановой Э.Ф. предложено определять *сиропы* как лекарственную форму для внутреннего применения, представляющую собой однородные водные растворы лекарственных веществ, консервированные концентрированными растворами сахарозы, сорбита или других подсластителей с добавлением спиртов, консервантов, красителей, ароматизаторов [21].

Лекарственные сиропы отличаются от сиропов вкусовых или сиропов, используемых в качестве связывающих вспомогательных веществ в производстве других лекарственных форм - таблеток, драже, наличием лекарственных и комплекса вспомогательных веществ, используемых в качестве корригентов [10, 20].

В данном обзоре особое внимание уделено технологии сиропов, применяемых в педиатрической практике, содержащих синтетические действующие вещества.

Как было отмечено, сиропы - лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь. Сиропы особенно широко используются в педиатрии для коррекции вкуса лекарственного вещества. Кроме того, пероральный способ приема является наиболее комфортным в педиатрии, как наиболее простой и естественный. Преимуществом сиропов является также высокая биодоступность в сравнении с твердыми лекарственными формами, обусловленная тем, что лекарственное вещество находится в растворенном состоянии [6, 20, 24].

В корригировании, как правило, нуждаются вещества с горьким, соленым или кислым вкусом. Есть и другие случаи - препараты железа, например, фербитол, комплекс железа с сорбитом, вызывает тошноту. В то же время, растворение железосорбитолового комплекса в сахарном сиропе позволяет сделать приемлемым пероральный прием препарата и улучшить всасывание железа в кишечнике [12].

В доступных источниках имеется информация о зарегистрированном на Украине сиропе противотуберкулезного действия «Изониазид» [9].

При выборе вспомогательных веществ для сиропов стоит также задача сведения к минимуму присущих им как лекарственной форме недостатков – нестойкости при хранении и использовании после вскрытия упаковки. Нестабильность сиропов бывает как физико-химической природы, так и биологической. Первая проявляется в выпадении осадка при хранении и может приводить к изменению равномерности дозирования. Вторая связана с тенденцией к повышению микробной обсемененности в процессе

использования сиропа и обусловлена тем, что подсластители являются хорошей средой для размножения микроорганизмов [25, 26].

По данным Синевой Т.Д. 30,3% сиропов, присутствующих в Государственном реестре, приходится на долю секретолитиков, H₁-антигистаминных - 13,8%, противокашлевых - 6,2%, витаминных и витаминоподобных средств - 5,5%, слабительных, стимуляторов гемопозза - по 4,1%, общетонизирующих и адаптогенов - 3,4%, макро- и микроэлементов - 2,7%. Зарегистрированы также гомеопатические сиропы [20].

Сиропы, предназначенные для использования, в том числе и в педиатрической практике, на фармацевтическом рынке представлены следующими группами: мультивитаминные средства («Пиковит», «Витамульт», «Альвитил»), железосодержащие препараты («Актиферрин», «Фероглобин-B₁₂»), отхаркивающие (секретолитики) - «Лазолван», «Амброксол», «Либексин Муко», «Бромгексин», противокашлевые («Синекод», «Бронхолитин»), жаропонижающие, анальгетики («Эффералган», «Парацетамол»), противовирусные («Орвирем», «Альгирем»), антигистаминные («Цетрин», «Кестин», «Задитен», «Эриус»), ноотропы («Пантогам», «Стамин»), антибактериальные («Суметролим», «Синерсул»), противоэпилептические («Депакин», «Конвулекс»)[8].

При разработке сиропов, как и других лекарственных форм для перорального применения, необходимо учитывать комплексный подход к выбору вспомогательных веществ, в частности корригентов: они должны обеспечивать основную функцию (приемлемые органолептические признаки), повышать биодоступность и, в то же время, оставаться безвредными[2, 24].

В таблице 1 нами приведены вспомогательные вещества, входящие в состав выпускаемых сиропов с синтетическими лекарственными веществами, в соответствии с данными РЛС и «Видаль» [8, 22, 23].

Таблица 1 – Вспомогательные вещества в составе сиропов

Вспомогательные веществ	Номенклатура
Корригенты	
Подсластители	Сахароза, декстроза, глицерол, сорбит, мальтитный сироп, сахарный сироп инвертный, экстракт солода, аспартам, натрия сахаринат, натрия цикламат
Ароматизаторы	Эфирные масла апельсина, корицы, аниса; ароматизаторы грейпфрутовый, абрикосовый, апельсиновый, карамельно-ванильный, вишневый, малиновый, персиковый, сливочный, кремовый, ананасовый, ромовый; эссенция апельсиновая, мандариновая, вишневая, смешанная фруктовая, ментол, ванилин
Красители	Краситель пунцовый 4R (E124), кислотный красный 2С, кармуазин E122, краситель «желтый закат», краситель желтый №6 E110, желто-оранжевый S, краситель патентованный синий
Стабилизаторы	
Химической стабильности	Лимонная кислота, аскорбиновая кислота, молочная кислота, хлористоводородная кислота, винная кислота, натрия ЭДТА, натрия цитрат, натрия метабисульфит
Коллоидной стабильности	Агар, трагакантовая камедь, ксантановая камедь, натрия альгинат, гидроксипропилцеллюлоза, диметилполисилоксан, повидон

Консерванты	Натрия бензоат, бензойная кислота, калия сорбат, нипагин, нипазол
Сорастворители, эмульгаторы	Полисорбат 80, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, спирт этиловый, глицерина оксистеарат

Из таблицы 1 видно, что в составе сиропов используются следующие группы вспомогательных веществ: подсластители (корригенты вкуса), корригенты запаха (ароматизаторы), красители, стабилизаторы (стабилизаторы химической структуры веществ, в частности рН среды; коллоидной стабильности – регуляторы вязкости; микробиологической стабильности - консерванты)[24, 26].

Приемлемыми считаются органолептические свойства лекарственного препарата, заключающиеся в их быстром и полном проявлении; коротком послевкусии и в отсутствии нежелательных ощущений.

В технологии лекарственных форм существует несколько способов решения этого вопроса. Для приготовления лекарственного препарата, в котором минимизирован неприятный вкус, используют в частности добавление корригентов. Добавление корригентов — это использование вспомогательных веществ, которые сочетаются по вкусу с лекарственным препаратом [2, 16]. *Корригенты* - вещества, которые добавляют в лекарственные средства для придания им приятного вкуса и запаха.

В качестве корригентов используются различные сахара и подсластители, органические кислоты, минеральные соли, эфирные масла и их отдельные компоненты, экстракты, красители и др. [16].

Одной из групп корригентов вкуса являются подсластители. Подсластители в составе выпускаемых в России и за рубежом сиропов с синтетическими лекарственными веществами - это сахароза, декстроза, мальтитный сироп, инвертный сахарный сироп, экстракт солода, сорбит, глицерол, натрия сахарин, натрия цикламат [23, 24].

Подсластители по химической природе можно разделить на две группы: природного и синтетического происхождения. Основным подслащивающим веществом природного происхождения является сахар (сахароза). Это доступный подсластитель, легко растворимый в воде с образованием вязких растворов. Сахароза достаточно часто используется в сиропах с фитопрепаратами отечественного производства. Однако, это высококалорийный продукт, который безразличен для многих категорий больных (сахарный диабет, ожирение)[22, 26].

Говоря о недостатках сахарозы как подсластителя, следует отметить технологическую особенность - сахарный сироп не подлежит паровой стерилизации из-за термолабильности, а стерилизующей фильтрации - из-за вязкости [19].

Находят также широкое применение заменители сахарозы (фруктоза, ксилит, сорбит, глицерин и др.). Благодаря сладкому вкусу, способности образовывать вязкие растворы, они используются в производстве микстур, капель, сиропов и для диетического питания больных. Широкому использованию сорбита способствуют его определенные технологические преимущества – сироп сорбита не желтеет при длительном кипячении и не образует пены [18].

Эти вещества имеют и свои достоинства и недостатки. Так, фруктоза и сорбит медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта, незначительно влияя на содержание сахара в крови, обладают антикариогенными свойствами. Однако низкая степень сладкости (вкус глицерина оценивается как 0,5; сорбита – 0,5, принимая сладкость сахарозы за 1,0), технологические трудности при производстве фруктозы, наличие побочного слабительного действия многоатомных спиртов (сорбит обладает желчегонным и слабительным действием) препятствуют их широкому использованию. К недостаткам сорбита относят также характерный «металлический» привкус. Кроме того, стоимость сахарозаменителей превышает стоимость сахарозы: так, фруктоза и сорбит в 3 раза

дороже, что влияет на конечную стоимость готового продукта и в ряде случаев является лимитирующим фактором для их широкого использования [9, 24, 25].

Синтетические сахарозаменители представлены аспартамом, натрия сахарином, натрия цикламом. Сахарин, используемый в форме соли натрия – первое синтетическое подслащивающее вещество. Его преимуществом является стабильность в пределах рН 2-7 при нормальной температуре. Недостатком сахарина является металлический привкус и горькое послевкусие [25].

Так как природные сахарозаменители зачастую имеют низкую сладкость, используют их комбинации, в том числе с синтетическими: сорбит - сахароза, сахароза - декстроза (5:1), сахароза - натрия сахаринат, глицерин – сорбит - аспартам (1,7:1:0,003), сорбит - натрия цикламот, глицерин – сахароза - сорбитол (1:4,5:2), сахароза – сорбит – натрия сахарин, сорбит - сахарин и т.д. [22].

Комбинации сахаров помимо усиления вкуса могут иметь еще дополнительное функциональное назначение, так сочетание пектина с сахарозой позволяет снизить гепатотоксичность парацетамола [15].

Маскировка нежелательных оптических эффектов и совмещение окраски с имеющимся запахом и вкусом для получения конечного препарата с приемлемыми органолептическими свойствами – это завершающий этап создания сиропа.

Задачей красителя является коррекция неприятного вида препарата или окраска прозрачного лекарственного препарата. Подходящие красители выбираются в соответствии с исходной окраской корригируемой композиции, а также с возрастными особенностями группы потребителей. Для детей наиболее привлекательными являются красная, голубая, фиолетовая краски, отгаликивающий эффект производят чёрные и неокрашенные растворы. Наибольшее применение в сиропах находят синтетические красители - пунцовый 4R (E124), кислотный красный 2С, кармуазин E122, красители «желтый закат», желтый №6 E110, желто-оранжевый S [2, 22, 25].

Роль ароматических веществ основана на маскировании нежелательных запахов и заодно с этим и вкуса. Ароматизаторы в сиропах для детей представлены незначительной долей эфирных масел (апельсиновое, анисовое, коричное), чистыми веществами (ванилин, ментол), ароматическими эссенциями и собственно синтетическими ароматизаторами с разнообразными вкусами. Как правило, используется соответствующее сочетание ароматизатор-краситель, например оранжевый – апельсин и т.д. [16, 21, 27]

Для повышения вязкости растворов сахарозаменителей с целью достижения стабильности, пролонгированного действия, а также маскировки вкуса в составе сиропов используются загустители - агар, камеди (трагакантовая и ксантановая камеди), натрия альгинат, производные целлюлозы, силиконы [25].

Сиропы – это лекарственная форма, сочетающая в себе не только принцип корригирования, но и консервации. Оптимальной консервирующей концентрацией считается 64% раствор сахарозы в воде. Высокая концентрация сахара создает высокое осмотическое давление в сиропах, которое препятствует росту и развитию микроорганизмов при хранении [10].

Свежеприготовленные сиропы укладываются в нормы микробиологической чистоты категории 3б, ГФ XII, вып. 1 [4]. Однако использование заменителей сахара зачастую предполагает использование консервантов, особенно в детских сиропах, где повышенная микробная обсемененность может приводить к нежелательным последствиям (вплоть до развития пищевых отравлений). Это бензойная кислота, натрия бензоат, калия сорбат, нипагин и нипазол [5, 8].

Для повышения растворимости лекарственных веществ, предотвращения окислительно-восстановительных процессов при хранении и использовании в состав сиропов вводятся стабилизаторы – лимонная, молочная, аскорбиновая, соляная, винная кислоты, натрия ЭДТА, натрия цитрат, натрия гидроксид [13, 25].

Для улучшения растворимости в состав сиропов вводятся соразтворители - полисорбат 80, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, спирт этиловый. Содержание последнего крайне нежелательно в детских лекарственных формах. Использование этанола 96% исключает из показаний к применению детский возраст младше 5–6 лет. Пропиленгликоль и полиэтиленгликоль в составе сиропов одновременно с ролью растворителя выполняют функцию загустителя [6, 10, 25].

Принципиальная схема получения лекарственных сиропов с синтетическими компонентами предусматривает в основном два способа их введения, зависящих от растворимости веществ. Для легкорастворимых в воде действующих и вспомогательных веществ предусмотрено введение в готовый раствор сахаров. Для медленнорастворимых - предварительное растворение в горячей воде или ее части, последующая варка сиропа с раствором лекарственного вещества. В отдельных случаях возможно предварительное растворение веществ в других растворителях (например, парацетамола в пропиленгликоле) с последующим введением в сироп–основу [2, 10, 14, 26].

Стандартизация сиропов согласно ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» проводится по показателям: описание, pH, плотность, показатель преломления, микробиологическая чистота, подлинность, содержание действующих веществ [11].

Основные исследования в области сиропов направлены на оптимизацию уже имеющихся составов и расширение номенклатуры сиропов за счет используемых уже лекарственных веществ. Этапы разработки предусматривают обоснование дозировки, состава вспомогательных веществ, особенно корригентов вкуса для веществ с горьким вкусом (парацетамол, амброксол и др.). Также при разработке состава и технологии сиропов большое внимание уделяется выбору оптимальных соотношений соразтворителей, стабилизаторов, консервантов [3, 13, 14, 15, 21].

Внимание исследователей по оптимизации технологии получения сиропов направлено на выбор оптимальных режимов растворения как действующих веществ, так и подсластителей. Так, известен ряд работ по выбору оптимальных температурных и временных режимов растворения сорбита [17, 19].

Проводятся исследования по решению вопросов микробной стабильности сиропов. Так, выявлена возможность использования УФ-обработки для повышения микробиологической чистоты субстанции сорбита, а термической стерилизации и стерилизующей фильтрации - для получения стерильного сиропа сорбита, используемого для приготовления лекарственного препарата для новорожденных [19].

Таким образом, сиропы являются перспективной лекарственной формой для синтетических лекарственных препаратов, в частности, противотуберкулезных средств. Эта лекарственная форма будет предпочтительна для использования у пациентов детского возраста, позволив не только улучшить вкус соответствующих препаратов, но и создав более комфортные условия их приема.

Библиографический список

1. Андреева И.Н., Степанова Э.Ф., Шевченко А.М. Основные направления и перспективы развития технологии корригированных препаратов в отечественном фармацевтическом производстве // Успехи современного естествознания. // 2004. // № 1 // С. 99-100.
2. Андреева И.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания корригированных и трансдермальных лекарственных и парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме: автореф. дис. ... доктора фармацевт. наук. – Пятигорск, 2000. – 345 с.
3. Бондаренко А.И. К вопросу массо-объемного изготовления вкусовых и лекарственных сиропов // Фармация. – 1984. – Т. 33, № 6. – С. 70-71.

4. Государственная фармакопея РФ. 12-е изд. – М.: Медицина, 2007. –696 с.
5. Государственная фармакопея СССР: в 2-х вып. - 11-е издание / МЗ СССР. — М.: Медицина, 1990. - Вып. 2.– 400 с.
6. Дроговоз С.М. Проблемы педиатрии: безопасные лекарства – детям // - Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua/archive>.
7. Европейская фармакопея 6.0. – Страсбург: Council of Europe, 2007. – Т.1. – С. 715.
8. Клифар. Internet-версия Государственного Реестра ЛС [Электронный ресурс]. – М., 2012. –Режим доступа: <http://www.drugreg.ru>. – Загл. с экрана.
9. Медицинский портал «Евролаб» [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.eurolab.ua/medicine/drugs/3104/>
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. 3-е изд., перераб. и доп. – М., 1980. – Т.1. – 704с.
11. ОСТ 91500.05.001-00. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. – М.: МЗ РФ, 2000. – 38 с.
12. Пат. 2098101. А61К33/26 Лекарственное средство для лечения железодефицитных анемий / Селиванов Е.А. - №94036618/14, опубли. 10.12.1997.
13. Пат. 2165255 А61К31/4545 Антигистаминная композиция / Зуева Э.Ф. - №2000118551/14 опубли. 20.04.2001.
14. Пат. 2 478 380(13) С1 А61К35/78. Лекарственный сироп и способ его приготовления/ Максименкова К.И. и др. - №2011140293/15, опубли. 10.04.2013. Бюл. № 10.
15. Пат. 2111758 (13) С1 А61К35/78 Способ получения средства, обладающего способностью снижать гепатотоксический эффект парацетамола / Москаленко С.В., Степанова Э.Ф., Андреева И.Н., Василенко Ю.К., Компанцев В.А., Компанцева Е.В. -№ 95101240/14., опубли. 27.05.1998.
16. Принципы приготовления лекарственных препаратов в условиях аптек /Т.Г. Ярных и др. // Провизор. – 2010. -№3. -С. 56-58.
17. Разработка технологии и изучение биологического действия отхаркивающего сиропа / Т.А. Шаталова и др. // Современные проблемы науки и образования – 2013. - № 4. [Электронный ресурс] - Режим доступа: www.science-education.ru/110-9785.
18. Синева Т.Д. Фармакологические аспекты применения сорбита в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах для детей // Вопросы биологической, медицинской, и фармацевтической химии. – 2008. - №2 - С. 41-45.
19. Синева Т.Д., Потехина Т.С., Витенберг И.Г. Разработка технологии и стандартизация качества сиропа сорбита как дисперсионной среды лекарственных препаратов для детей // Хим.-фармац. ж. 2007. Т. 35, №12. С. 26-29.
20. Синева Т.Д. Сиропаы: классификация, ассортимент, производители // Новая аптека.- 2008. - №2. – С. 64-70.
21. Сиропаы, содержащие фитопрепараты – технология, методологические принципы исследования / И.Н. Андреева, Э.Ф. Степанова, А.Ю. Албаков и др.// Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: тез. докл. 5 Междунар. съезда... 5-7 июля 2001г. - СПб, 2001. – С.59-62.
22. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. – М.: Астра Фарм. Сервис, 2011. – 1488 с.
23. Справочник лекарств ЛРС. [Электронный ресурс]. – М., 2014. –Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/>. – Загл. с экрана.
24. Технология и стандартизация лекарств: в 2т./ Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: Рирег, 1996. – Т. 1. – 778с.
25. Технология и стандартизация лекарств: в 2т./ Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: Рирег, 2000. – Т. 2. – 781с.

26. Чуешов В.И., Чернов Н.Е. Промышленная технология лекарств: в 2 т.– Харьков: Основа, 1999. Т. 2. 704 с.

27. Якусевич Р.В., Евсеева С.Б. Разработка состава и технологические исследования скорректированной лекарственной формы на базе цветков пижмы // Нано- и супрамолекулярная химия в сорбционных и ионообменных процессах: материалы Всерос. конф. с элементами научной школы для молодежи (Белгород, 14-17 сент. 2010 г.). – Белгород, 2010. - С. 163.

Ким Марина Емельяновна – кандидат фармацевтических наук, сотрудник компании «Ромат», Республика Казахстан, г. Павлодар. Область научных интересов: разработка инновационных лекарственных форм противотуберкулезных препаратов

Степанова Элеонора Федоровна – доктор фармацевтических наук, профессор Пятигорского мадико-фармацевтического института-филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск. Область научных интересов: технология переработки природного сырья, технологические исследования традиционных и инновационных лекарственных форм

Евсеева Снежана Борисовна – кандидат фармацевтических наук, сотрудник компании «Ромат», Республика Казахстан, г. Павлодар. Область научных интересов: технология переработки природного сырья, технологические исследования лекарственных форм