

УДК 615.453.6.014.471(048.8)

ЗАДАЧИ И ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВКУСА ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Кузнецов А.В., Шевченко А.М., Кузнецова Л.С., Романцова Н.А., Кузнецов А.А., Манджиголадзе Т.Ю.

Пятигорский медико - фармацевтический институт - филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, Россия (357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11), e-mail: doctorkav@list.ru

Научный обзор посвящен одному из приданных органолептических свойств лекарственного средства – вкусу оральных таблеток. Раскрыто значение вкуса лекарственных средств как фактора удобства применения и составляющей маркетинговой деятельности на всех уровнях, начиная от производства лекарственных препаратов. Показано, что неприятный вкус лекарственных препаратов является одним из факторов лекарственной некомплаентности, что приводит не только к ухудшению здоровья, но и к дополнительным финансовым затратам на новые обследования, регоспитализацию и корректировку лекарственной терапии. Отражены основные подходы к формированию свойств вкусовых смесей, которые имеет важное практическое значение для расширения возможности прогнозирования, модифицирования и гармонизации вкуса оральных таблетированных препаратов. Выделены показатели целевого профиля оральных таблеток, на которые ориентирован выбор корригентов вкуса. Приведены примеры новых корригентов вкуса, обладающих необходимыми технологическими свойствами и растворимостью в воде, обеспечивающих заданные характеристики прессуемого материала и оральных таблеток.

Ключевые слова: лекарственные средства, комплаенс, удобство применения, вкусовые ощущения, корригенты вкуса, таблетки

OBJECTIVES AND BASIS OF FORMATION OF TABLETED DRUGS

Kuznetsov A.V., Shevchenko A.M., Kuznetsova L.S., Romantsova N.A., Kuznetsov A.A., Mandzhigoladze T.Y.

Pyatigorsk medico-pharmaceutical Institute - branch of VolgGMU Ministry of health of Russia, Pyatigorsk, Russia (357532, Stavropol territory, Pyatigorsk, street Kalinina, 11), e-mail: doctorkav@list.ru

Scientific review is devoted to one assigned to the organoleptic properties of the drug - the taste of oral tablets. Disclosed value as a factor of taste drugs convenience and part of the marketing activities at all levels, starting from the production of drugs. It is shown that the unpleasant taste of the drugs is one of the factors of patients with drug noncompliance, which not only leads to poor health, but also to the additional financial costs to the new survey, regospitalizatsiyu and adjusting drug therapy. It reflects the main approaches to the formation properties of the flavoring mixtures which are of practical importance for the expansion of capabilities for the prediction, modification and harmonization of taste oral tablet formulations. Obtained performance target profile of oral tablets which focused selection of flavors taste. Examples of flavoring taste, having the necessary technological properties and solubility in water to provide the desired characteristics of the molded material, and oral tablets.

Keywords: medicines, compliance, ease of use, taste, corrigenda taste, tablets

Анализ созданного информационного массива относительно корректирования вкуса лекарственных препаратов (ЛП) показал повышение интереса к этому направлению маркетинговых и технологических исследований. В то же время за рамками этих исследований остаются вопросы значения вкуса лекарственных средств (ЛС) как фактора удобства применения. В специальной фармацевтической литературе информационный материал об основах формировании и свойствах вкусовых смесей, являющихся платформой знаний для модифицирования и гармонизации вкуса таблетированных препаратов, носит фрагментарный характер, что не способствует развитию полезных функций свойств ЛП как

инструмента формирования удобства использования и лекарственного комплаенса. Создание приданной полезности ЛС, удобных упаковок, вариантов количества доз в упаковке, вариантов цвета и вкусовых свойств, является одним из путей повышения конкурентоспособности лекарственных препаратов. Поэтому, например ЛП «Coldrex», с целью расширения контингента потребителей, представлен как разными лекарственными формами – таблетками, микстурой, сиропом, порошками №5 и №10, так и с различными вкусовыми характеристиками – лимон, мед-лимон и черная смородина, «Фервекс» – с сахаром и без; «Фарингосепт» с вкусом лимона и без, а жевательные таблетки «Ренни» с мятой и без сахара. Фармацевтические компании Азии, Египта и Восточной Европы в первую очередь оценивают свои финансовые возможности, но при этом спрос потребителей также изучают. Так, «Ranbaxy» (Индия) при производстве ферментных ЛП для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта руководствуется мнением о том, что наиболее предпочтительными для российских потребителей являются вкус апельсина и лимона, тогда как в Индии – вкус манго и ананаса [6,7].

В то время как производители безрецептурных ЛП давно поняли, что ЛС с приятным вкусом, таким как апельсин или лимон, продаются лучше, производители лекарств, отпускаемых по рецепту, стремились к «пустому» вкусу, т.е. к тому, чтобы таблетки не имели вкуса, а потому использовали минимум вкусовых добавок. Но и они, в последнее время, при наличии на рынке ЛС значительного количества аналогов, уделяют больше внимания категориям, которые в течение десятилетий изучали производители безрецептурных ЛС — а именно, легкости проглатывания, приятному цвету, запаху и вкусу. Неприятный вкус ЛП является одним из факторов и лекарственной некомплаентности, что приводит не только к ухудшению здоровья, но и к дополнительным финансовым затратам на новые обследования, регоспитализацию, корректировку лекарственной терапии. Ученые Бомбейского университета при опросе 6 тыс. человек выяснили, что для 75% потребителей цвет и вкус таблетки – фактор, влияющий на соблюдение режима приема ЛП. Особенно некомплаентность актуальна при лечении асимптомных или малосимптомных заболеваний. Но и при лечении тяжелых больных, осознающих необходимость терапии и получающих от нее реальное облегчение, неудобство применения ЛС увеличивает риск некорректного приема препаратов. В частности, результатами исследований, проведенных в США, было показано, что около 18% пациентов прекратили принимать ЛП, используемые для лечения больных СПИДом, из-за их плохого вкуса, но даже кратковременный перерыв в приеме таких ЛС способствует развитию лекарственной устойчивости опасного вируса и увеличению затратной части медицинской помощи [4].

Совершенно верно указывают Г.С. Леви, Б.С. Китовер, что ЛС может выступать в роли «главного и универсального орудия врача» только тогда, когда будет уничтожено понятие о лекарстве как о синониме чего-то отвратительного, вызывающего психическую депрессию, и заменено положительными условными рефлексам с сопровождающими их секреторным выделением пищеварительных соков.

Однако, несмотря на миллионы долларов, которые ежегодно тратятся на исследования, посвященные улучшению потребительных свойств ЛП, многие из них имеют плохой вкус. Так, например, горький вкус через какое-то время после приема ЛП, либо во время приема внутрь вызывают – ампициллин, азитромицин, цеметидин, эритромицин, ибупрофен, ранитидин, спиролактон и некоторые другие. Группа ученых из университета Дьюка в Северной Каролине исследовала вкусовые ощущения, вызываемые аппликацией различных ЛС на поверхность языка пациентов. Протестировав свыше 60 ЛП, среди которых были средства для борьбы со СПИДом, гипертонией и депрессией, специалисты выделили группу ЛС, нуждающихся в экстренных мерах по улучшению вкусовых качеств [5].

Информацию об окружающей среде человек воспринимает и частично анализирует посредством органов чувств, каждый из которых приспособлен к восприятию сигналов определенной природы. Основную информацию несут органы зрения, затем органы восприятия, вкуса. Вкус - это сложный комплекс восприятий, сопутствующий акту приема вкусовых веществ и обусловленный химическими, физико-химическими свойствами вещества, условиями его приема и общим состоянием организма. Необходимо учитывать, что: термин "вкус" не должен применяться для обозначения совокупности вкусовых, обонятельных и тактильных ощущений, которые могут объединяться под термином "флейвор». Вкусовое восприятие включает процесс контакта вещества со специфическими вкусовыми рецепторами, переработку информации в нервные импульсы и передачу в специализированные центры центральной нервной системы (ЦНС). Вкусовые вещества вызывают соответствующие раздражения только в том случае, если они растворены в жидкости. Они могут действовать на вкусовые окончания как в виде неионизированных, так и ионизированных растворов [1].

В настоящее время основными вкусовыми восприятиями считают не только восприятие кислого, сладкого, горького, соленого, но щелочного, умами и металлического. Металлический привкус во рту может быть побочным эффектом целого ряда лекарств, среди которых: антигистаминные, противогрибковые и антигипертензивные препараты, антибиотики, нейролептики и кортикостероиды. Умами, как вкус глютаминовой кислоты, характерен для продуктов, содержащих соли некоторых органических кислот. Обычно это

глутамат натрия, инозинат натрия и гуанилат натрия. Остальные вкусовые восприятия рассматривали как смеси указанных.

Маскирование вкуса основано на подавлении нежелательного вкуса отдельных компонентов путем введения веществ с более сильными вкусовыми импульсами. Отмечены следующие закономерности при сочетании вкусов:

- кислые вкусы в большей степени подавляются сладкими вкусами и в меньшей - солеными и горькими;

- соленый вкус подавляется некоторыми концентрациями сахарозы и кислоты лимонной, в тоже время определенные концентрации кислоты лимонной способны усилить его;

- горький вкус подавляется определенными концентрациями сахарозы, соли и кислоты лимонной. Однако сильно выраженный горький вкус трудно подавить даже с помощью высоких концентраций этих веществ;

- сладкий вкус слегка ослабляется небольшими концентрациями кислоты лимонной, более сильное подавление происходит при повышенных ее концентрациях.

Хуже всего подавляется горький вкус, затем - кислый, соленый и легче всех - сладкий вкус. Чем сильнее уменьшается интенсивность вкуса при увеличении концентрации вещества, тем больше этот вкус подавляется в смеси других веществ.

Смесь двух вкусов иногда не дает слитного ощущения, например, кисло-сладкого, проявляясь при этом в виде попеременного чередования вкусов, т.е. «борьбы» вкусов. Хорошо гармонируют сладкий и кислый, сладкий и соленый. Значительно труднее получить гармонию сладкого и горького, а вот сочетать горький и соленый или горький и кислый почти невозможно.

Как уже указывалось, вкусовые вещества могут вызывать ощущение только в том случае, если они растворимы в жидкости, причем сила ощущения зависит не от абсолютного количества введенного в рот вещества, а от его концентрации. Ощущение вкуса может изменяться в зависимости от массовой доли вещества. Так, при концентрации растворов натрия и калия хлорида ниже пороговой возникает ощущение сладкого вкуса. С увеличением концентрации растворы калия хлорида изменяют вкус на горький, затем на горько-соленый. Ряд сахарозаменителей (сахарин, аспартам) при умеренной концентрации обладают интенсивным сладким вкусом, а при повышенной — горьким. Минимальная величина раздражителя, вызывающая ощущение, называется порогом ощущения (восприятия). Пороги ощущений вкуса для разных веществ колеблются в довольно широких пределах: сахарина — 0,0005-0,001%; натрия хлорида — 0,1-0,25%, горечь кофеина ощущается в концентрации 0,006%, теобромина — 0,004% [2].

Для исправления и маскировки неприятного вкуса таблетированных ЛП используют следующие пути:

- обработка ЛС – микроинкапсулирование горьких веществ с помощью смол и белков, камеди, крахмала, хитозана, липосом, а также извлечением горьких составляющих путем ионного обмена;

- покрытие таблеток оболочкой;

- блокировка способности вкусовых почек или рецепторов различать горькие вкусы. С этой целью используют блокаторы горечи, известные как вещества с названием GIV3616 – состав способный маскировать горькие вкусы, определяемые вкусовыми рецепторами на языке и широко распространенным блокатором, который уже давно применяется - GIV3727, способствующий улучшению вкуса таких искусственных сладостей как, например, сахарин и сукралоза (E 955).

- добавление корригентов - ароматизаторов, заменителей сахара, кислых аминокислот, липидов или поверхностно-активных веществ, который является наиболее распространенным путем исправления неприятного вкуса ЛС [11,13].

Наиболее распространенным путем является использование натуральных, полусинтетических и синтетических корригентов вкуса (КВ), веществ обладающих более сильными вкусовыми импульсами.

Одной из форм требующих введения КВ, являются быстро растворяющиеся и распадающиеся таблетированные лекарственные препараты. Целевой профиль препарата при создании оральных таблеток в своем большинстве включает следующие показатели: степень маскировки вкусом наполнителя, наличие и длительность послевкусия, совместимость вкуса корригентов со вкусом ЛС, наличие охлаждающего эффекта, время рассасывания каркаса таблетки, вкус в целом при рассасывании таблетки, наличие не растворившихся частиц после рассасывания, Последнее является одной из причин вкусовой непривлекательности оральных таблеток, содержащих малорастворимые наполнители. Поэтому в технологии получения таких таблеток используют наполнители, выполняющие как функции КВ, так и обладающие необходимыми технологическими свойствами и растворимостью в воде, обеспечивающих заданные характеристики прессуемого материала и препарата, такие как изомальт, маннитол, ксилит. Комплексными исследованиями доказано, изомальт DC может использоваться в качестве наполнителя для таблеток, получаемых прямым прессованием, т. к. обладает требуемыми для вспомогательных веществ данного класса высокой сыпучестью, насыпной плотностью, пластическими свойствами частиц и приятным сладким вкусом. Изомальт – единственный заменитель сахара, который получают из натурального

свекловичного сахара и практически не отличается от последнего по вкусу и восприятию [3,10,12].

Высушенный распылением маннит Mannogen™ EZ фирмы SPI Pharma и Pearlitol® SD фирмы Roquette, имеет физико-химические свойства, которые делают его идеальным для создания сублингвальных таблеток. Технологическую ценность представляют следующие его свойства: – легко (1 часть маннита в 5,5 частях воды при 20°C) и быстро (5 г растворяются примерно через 5 сек в 150 мл воды при 20°C) растворяется в воде, имеет хорошую сыпучесть 6 сек. высокую прессуемость, обладает хорошей разбавляющей способностью благодаря размеру и форме частиц, что позволяет адсорбировать большое количество активных ингредиентов, которые с трудом прессуются; имеет оптимальные органолептические свойства благодаря отрицательной теплоте растворения и его подслащивающей способности. Что касается растворяющей способности высушенного распылением маннита, то в общем было установлено, что для того чтобы гарантировать прессуемость и текучесть смеси, которая подлежит прессованию, содержание активного ингредиента не должно превышать 10 % от общей массы таблетки [8,9].

В настоящее время синтезировано большое количество органических соединений интенсивного сладкого вкуса, представляющих собой низкоэнергетические сенсорные добавки, не содержащих углеводородного фрагмента. Среди них наибольшее распространение получили индивидуальные подсластители – аспартам (под торговой маркой NutrasweetR, Nu-trasweet Company, Deerfield, Illinois) и калия ацесульфам, обладающие высоким коэффициентом сладости и приближенным к сахару профилем вкуса, а также смесевые подсластители, приготовленные на их основе.

Аспартам (C₁₄H₁₈N₂O₅) состоит из двух аминокислот: L – аспаратиновой и L – фенилаланина. Свойства «Аспартама HSC Powder 200», имеющего средний размер гранул 200мкм, позволяет его применять при прямом прессовании таблеток. При производстве таблеток с использованием предварительного гранулирования используют Аспартам HSC Fine, малые размеры частиц которого способствуют их равномерному распределению в смеси с другими компонентами.

Калия ацесульфам (E 950) – кристаллическое, термически и химически устойчивое вещество хорошо растворимое в воде. Отличается быстро наступающим приятным, но малоустойчивым сладким вкусом, сахарный эквивалент составляет около 200 ед. [14].

Распространено использование в производстве ЛП и смеси заменителей сахара, что обосновано их синергитическим эффектом – качественным или количественным:

- качественный синергизм – улучшение вкуса смеси, обоснован профилями вкуса индивидуальных подсластителей. Сбалансированность вкуса смеси, т. е. профиль вкуса,

максимально приближается к профилю вкуса сахара. Поскольку отдельные подсластители имеют свои индивидуальные вкусовые качества (горькое или кислое послевкусие, быстрое или продолжительное ощущение сладости и т. д.), то, комбинируя состав смеси, можно добиться, чтобы индивидуальные недостатки ингредиентов были скомпенсированы, и таким образом получен желаемый общий профиль сладости. Например, калия ацесульфам отличается быстро наступающим, но мало устойчивым вкусом сладости. Сладость аспартама наступает с некоторым запаздыванием (на 4-6-й секунде), но держится продолжительное время (76-77 с.), поэтому комбинация профилей вкуса этих индивидуальных подсластителей дает ощущение сладости по вкусу и времени действия наиболее приближенное к вкусу сахара;

- количественный синергизм – снижение доз подсластителей при их совместном употреблении за счет взаимного усиления сладости, благодаря чему значительно снижаются производственные затраты. Более высокая экономическая эффективность смесей объясняется тем, что относительная сладость смеси получается выше, чем пропорциональная сумма сладостей всех компонентов смеси. Например, при смешивании аспартама и калия ацесульфама, каждый из которых имеет эквивалентную сладость около 200, в пропорции 50:50 полученная смесь будет иметь эквивалентную сладость 250-280.

В конце 1999 г. специалисты фирмы HSC разработали уникальный продукт - Twinsweet™, являющийся химическим соединением двух интенсивных подсластителей - аспартама и калия ацесульфама. Каждая молекула Twinsweet™ состоит из одной молекулы аспартама и одной молекулы калия ацесульфама. Благодаря разности молекулярных масс эти два компонента объединены в одну молекулу в процентном соотношении 64/36. Эквивалентная сладость продукта по отношению к сахару составляет около 330, он имеет чисто сладкий вкус без горького послевкусия, прекрасно растворяется в воде (время растворения примерно в 2 раза меньше, чем время растворения эквивалентной механической смеси аспартама и калия ацесульфама).

Количество корригентов в одном ЛП может достигать десятка. В таких случаях перспективно применение многофункциональных корригентов, например, апельсинового крема (Givaudan-Rouge, Швейцария), который используют для маскировки и кислого, и горького, и соленого, и металлического вкуса.

В рамках обзора литературы получил развитие подход к поиску решения по корригированию ЛП на основе расширения знания о свойствах вкусовых смесей.

Выводы.

1. Знание свойств вкусовых смесей имеет важное практическое значение для расширения возможности прогнозирования, модифицирования и гармонизации вкуса оральных таблетированных препаратов.

2. Составлен информационный материал о значении вкуса ЛС как фактора удобства применения и составляющей маркетинговой деятельности на всех уровнях, начиная от производства ЛП, что должно способствовать решению важной задачи по формированию комплаентности, а также повышению конкурентоспособности лекарственных средств.

Список литературы

1. Андреева И.Н. Основные направления и перспективы развития технологии корригированных препаратов в отечественном фармацевтическом производстве / И.Н. Андреева, Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 1. – С. 99-100.
2. Ашкинази Л. Анатомия вкуса // Наука и жизнь – 2003. – №8. – С. 24-29.
3. Демина Н.Б. Разработка рецептуры и технологии таблеток с экстрактом босвеллии / Н.Б. Демина, М.Н. Анурова, Т. Асфура // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – №4.
4. Кузнецов А.А. Лекарственная форма и ее потребительные свойства как дополнительный фактор лекарственной комплаентности / А.А. Кузнецов, Т.И. Кабакова, А.В. Кузнецов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №. 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/105-71814>.
5. Кузнецов А.А. Удобство применения как экономический фактор оптимизации рационального использования лекарственных средств / А.А. Кузнецов, Т.И. Кабакова, А.В. Кузнецов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10, ч. 2. – С. 397-399.
6. Кузнецов А. В. Корригенты вкуса в производстве лекарственных препаратов / А. В. Кузнецов, А. А. Кузнецов // Фармация. – 2011. – № 2. – С. 53-56.
7. Кузьмичёва Н.Н. Тяжело стать маленькой вкусной таблеткой // Ремедиум. - 2000. - №5 - С. 31.
8. Патент RU 2180560. Способ улучшения вкуса твердых препаратов, состав и твердый препарат с улучшенным вкусом (манит) // Шварц Ойген (DE), Мешль Гернот (DE), Таллаваджхала Сива (US) // Патент RU 2180560.
9. Патент RU 2321389. Сегадо Ферран Хавьер (ES). Таблетки для рассасывания и способ их изготовления // Патент RU 2321389.

10. Саблина О.С. Разработка технологии твердых лекарственных форм на основе изомальта: Автореф. дис...канд.фарм.наук. – 14.04.01 – Пермь, 2013. – 23 с.
11. Фролова Н.Ю. Фармакологические аспекты применения сорбита в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах для детей / Н.Ю. Фролова, Т.Д. Синева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – №2. – С. 41-45.
12. Шевченко А.М. Технологические особенности разработки состава и способов производства ородисперсных лекарственных форм / А.М. Шевченко, Е.Г. Ковалевская // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – №6.
13. GlobalScience.ru Научно-популярные новости и статьи. Новый блокатор вкуса может превращать горькую пищу в сладкую [Электронный ресурс]. – Режим доступа: globalscience.ru/article/read/19269/.
14. USP Pharmacists' Pharmacopeia. — II ed. — Rockville. The United State Pharmacopeial, Inc., 2008. — 1519 p.

Рецензенты:

Андреева И.Н., д.фарм.н., Пятигорский медико-фармацевтический институт, г. Пятигорск;
Хаджиева З.Д., д.фарм.н., Пятигорский медико-фармацевтический институт, г. Пятигорск.