

УДК 615.454.1

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕЛЯ ДЛЯ ПРИЁМА ВНУТРИ «РАЛИТИН»

Е. Ю. Загоруйко^{1*}, А. А. Теслев¹

Резюме. В статье представлены результаты исследований по выбору вспомогательных веществ геля для приёма внутрь «Ралитин» на основе извлечения из ромашки аптечной цветков, содержащего сумму флавоноидов и эфирное масло. Извлечение получено с помощью разработанной ранее технологии ультразвукового экстрагирования. Исследованы гелевые композиции извлечения с натрийкарбоксиметилцеллюлозой (Na-КМЦ), карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ), агар-агаром, карбомером, ксантановой камедью, гуммиарабиком, пектином яблочным и их смесями: Na-КМЦ – гуммиарабик, КМЦ – гуммиарабик, пектин яблочный – агар, ксантановая камедь – гуммиарабик. Проведены исследования по выбору корректоров вкуса и запаха из следующих веществ: ароматизаторов (апельсиновый, малиновый, банановый, кокосовый) и коммерчески доступных смесей подсластителей, содержащих натрия сахаринат, натрия цикламат, фруктозу, стевиозид, экстракт листьев стевии, инулин, сукралозу, эритриол. Исследовано введение в гелевые композиции кислоты лимонной в разных концентрациях в качестве подкислителя и регулятора pH. Для гелевых композиций оценивали внешний вид, pH 5% водного извлечения, устойчивость при повышенной температуре (40 °C), реологические характеристики: динамическую вязкость (при заданной скорости сдвига 50 с⁻¹) и зависимость вязкости от скорости сдвига в диапазоне скоростей сдвига от 10 до 200 с⁻¹ и от 200 до 10 с⁻¹. Органолептические характеристики гелевых композиций оценивали с помощью профильного метода и метода оценки с использованием буквенных и числовых индексов И. А. Егорова. Для разработанного состава геля для приёма внутрь определяли стабильность, агрегативную устойчивость, реологические характеристики, высвобождение флавоноидов (тест «Растворение»), профиль вкуса. Агрегативная устойчивость геля «Ралитин» была изучена в условиях естественного хранения (20 °C) и при повышенной температуре (40 °C). Установлено, что значение коэффициента кинетической устойчивости образцов гелей не изменялось в течение 6 месяцев хранения и оставалось равным 0, что позволяет считать данную систему агрегативно устойчивой. При исследовании высвобождения суммы флавоноидов установлено, что в течение первых 5 минут из геля «Ралитин» в среду растворения высвобождается около 90% суммы флавоноидов. При изучении стабильности геля в процессе хранения методом «ускоренного старения» установлено, что полученный гель стабилен в течение всего экспериментального срока хранения (2 года). В состав геля для приема внутрь «Ралитин» на основе извлечения из ромашки аптечной цветков входят: гелеобразователь – Na-КМЦ, консервант – кислота сорбиновая, корректоры – сукралоза с инулином, ароматизатор банановый, кислота лимонная. Таким образом, проведен выбор вспомогательных веществ геля для приема внутрь «Ралитин». Полученный гель обладает приемлемыми реологическими характеристиками, профилем высвобождения и органолептическими свойствами.

Ключевые слова: гель для приема внутрь, разработка состава, ромашки аптечной цветки, флавоноиды, гелеобразователь, корректоры, профиль вкуса.

EXCIPIENTS SELECTION AND CHARACTERIZATION FOR «RALITIN» GEL FOR ORAL ADMINISTRATION

Е. Y. Zagorulko^{1*}, A. A. Teslev¹

Abstract. The results of the investigation on the excipients selection for "Ralitin" gel for oral administration containing Matricaria flowers extractives (sum of flavonoids, essential oil) are presented in the article. The extractive was obtained using previously developed ultrasonic extraction technology. Gel compositions of the extractive with sodium carboxymethyl cellulose (Na-CMC), carboxymethyl cellulose (CMC), agar, carbomer, xanthan gum, gum arabic, apple pectin and mixtures thereof (Na-CMC – gum arabic, CMC – gum arabic, apple pectin – agar, xanthan gum – gum arabic) were studied. Studies on the selection of flavouring agents (orange, raspberry, banana, coconut) and commercially available sweeteners containing sodium saccharinate, sodium cyclamate, fructose, stevioside, stevia leaf extract, inulin, sucralose, and erythritol were carried out. Use of citric acid in the gel compositions at various concentrations as an acidulant and a pH regulator was investigated. The appearance, pH 5% aqueous solution, stability at elevated temperature (40 °C), rheological characteristics: dynamic viscosity (at a given shear rate of 50 s⁻¹) and viscosity vs. shear rate (the shear rate measurement range was between 10 s⁻¹ and 200 s⁻¹ and vice versa) were evaluated for the gel compositions. The organoleptic characteristics of the gel compositions were evaluated using the profile method and the evaluation method with letter and numerical indexes by I. A. Egorov. The stability, aggregative stability, rheological characteristics, flavonoids release ("Dissolution" test), taste profile were determined for the developed gel composition for oral administration. The aggregative stability of "Ralitin" gel was studied under conditions of natural storage (20 °C) and at elevated temperature (40 °C). It was established that the value of the kinetic stability coefficient of the gel samples did not change during 6 months of storage and remained equal to 0, which allows considering the system as aggregatively stable. In examination of the sum of flavonoids release, it was found that about 90% of the total amount of flavonoids was released from "Ralitin" gel into the dissolution medium during the first 5 minutes. In studying stability of the gel during storage by the "accelerated aging" method, it was established that the obtained gel is stable during the entire experimental shelf life (2 years). "Ralitin" gel on the basis of Matricaria flowers extractive contains Na-CMC as a gelation agent, sorbic acid as a preservative, and flavouring agents – sucralose with inulin, banana flavour, and citric acid. Thus, the excipients selection for the formulation of "Ralitin" gel for oral administration has been carried out. Rheological characteristics, dissolution profile and organoleptic properties of the resulting gel are acceptable.

Keywords: gel for oral administration, formulation, Matricaria flowers, flavonoids, gelation agent, flavouring agents, taste profile.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14

1 – Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare, 14, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com

ВВЕДЕНИЕ

Гель для приёма внутрь является перспективной лекарственной формой (ЛФ), сочетающей в себе удобство приёма и биодоступность, сравнимую с жидкими пероральными ЛФ [1, с. 30; 32, с. 82].

В настоящее время на рынке представлены лекарственные препараты (ЛП), биологически активные добавки (БАД) к пище и продукты функционального питания в форме гелей для приема внутрь [9, с. 42–45]. Несмотря на распространенность БАД к пище, содержащих фитокомпоненты, в настоящее время отсутствуют ЛП в форме гелей для приёма внутрь на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) [9, с. 47–48; 6; 17].

Известно, что зарегистрированные в России ЛП в форме гелей для приёма внутрь предназначены для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при этом среди препаратов данной группы не представлены спазмолитические средства [6]. Гели обладают обволакивающим действием и могут оказывать благоприятное воздействие на слизистую, что делает эту ЛФ перспективной для использования при заболеваниях ЖКТ [9, с. 47; 32, с. 82].

Одним из достоинств пероральных жидких и мягких ЛФ является простота и естественность пути введения препарата, сочетающиеся с высокой биологической доступностью таких форм. Выбор подобной формы позволяет комплексно решить проблемы коррекции вкуса и запаха, стабильности и высвобождения ЛВ, технологичности процесса производства [32, с. 85; 19, с. 30–32; 33, с. 288].

Гели для приёма внутрь характеризуются удобством применения, лёгкостью проглатывания (в отличие от многих твёрдых форм их не требуется запивать водой). Применение данной ЛФ позволяет в некоторой мере решить проблему коррекции органолептических свойств лекарственных веществ (ЛВ): известно, что в вязких средах отмечен эффект ослабления вкусовых свойств продукта. Макромолекулы высокомолекулярных соединений или мицеллы коллоидных систем, присутствующие в такой среде, покрывают большое количество вкусовых рецепторов языка и обволакивают частицы ЛВ, препятствуя их взаимодействию и снижая интенсивность вкусовых ощущений [32, с. 82; 19, с. 235].

Одним из официальных видов ЛРС, применяемого для лечения заболеваний ЖКТ, являются ромашки аптечной цветки. Галеновые препараты на основе ромашки аптечной цветков назначают внутрь как спазмолитическое средство [15; 24; 25, с. 332–333]. Основными группами биологически активных веществ ромашки аптечной цветков, обеспечивающими развитие миотропного спазмолитического эффекта, являются эфир-

ные масла и флавоноиды [15; 25, с. 332; 26, с. 247–250]. Таким образом, разработка геля для приёма внутрь на основе ромашки аптечной цветков представляет научный и практический интерес.

Целью работы являлся выбор вспомогательных веществ геля для приёма внутрь «Ралитин» на основе извлечения из ромашки аптечной цветков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали извлечение из ромашки аптечной цветков (ЛРС – АО «Красногорсклексредства», серия 130616), полученное с помощью разработанной ранее технологии ультразвукового экстрагирования [11, с. 157]. Извлечение содержит суммы флавоноидов в пересчете на рутин – 0,15–0,18%, эфирного масла – 0,05–0,07%. В состав извлечения в качестве солюбилизатора входит 0,1–0,3% твина-80 («НеваРеактив», Россия).

При разработке состава геля для приёма внутрь были изучены следующие гелеобразователи: натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-KMЦ) (Blanose™ 7 HF PH, Ashland™), карбоксиметилцеллюлоза (KMЦ) (Akucell® AF 2785, Akzo Nobel, Нидерланды), агар-агар (Агар 900, Qixiang, Китай), карбомер (Carbopol™ 971P NF, IMCD), ксантановая камедь (NOW® FOODS, США), гуммиарабик (Instantgum™ BA, CNI, Франция), пектин яблочный (APA 170, Yantai Andre Pectin Co. Ltd., Китай).

Ароматизаторы: апельсиновый (Frontier® Co-op, США), малиновый (Frontier® Co-op, США), банановый (Frontier® Co-op, США), кокосовый (Frontier® Co-op, США).

Смеси подсластителей: Рио® Голд (Sweet Life AG, Швейцария) – смесь 1, Süss (Nutrisun GmbH CoKG, Германия) – смесь 2, стевия (Nutrisun GmbH CoKG, Германия) – смесь 3, сукралоза с инулином (Nutrisun GmbH CoKG, Германия) – смесь 4, Фит® Парад №10 (ООО «Питэко», Россия) – смесь 5.

Кислоты: кислота сорбиновая («Вектон», Россия) – консервант, кислота лимонная («Вектон», Россия) – антиоксидант, стабилизатор, регулятор pH и подкислитель.

При получении гелей на основе KMЦ и Na-KMЦ порошок гелеобразователя диспергировали в воде очищенной (или в растворе гуммиарабика при получении соответствующих составов) и оставляли для набухания при комнатной температуре, затем нагревали при температуре 70 °С до его растворения.

В гелях, содержащих пектин яблочный, порошок пектина вводили при перемешивании в водный раствор сорбитола («НеваРеактив», Россия), нагретый до 70 °С, в результате чего образовывался гель пектина.

Агар-агар растворяли в воде очищенной при нагревании 95–100 °С.

Извлечение из цветков ромашки аптечной вводили в указанные гели при температуре около 40 °С и перемешивали до однородности.

При получении гелей на основе ксантановой камеди порошок гелеобразователя диспергировали в водном растворе извлечения из цветков ромашки при комнатной температуре и оставляли набухать до растворения и образования геля.

Порошок карбомера диспергировали в водном растворе извлечения из цветков ромашки. После набухания полимера добавляли при перемешивании раствор трис(гидроксиметил)аминометана (триметамол) («НеваРеактив», Россия), доводя рН до значений 6–7.

Вязкость гелей определяли на программируемом вискозиметре Brookfield DV-II+PRO (Brookfield Engineering Laboratories, Inc., США) при температуре 20±1 °С в диапазоне скоростей сдвига от 10 до 200 с⁻¹.

Значения рН 5% водных извлечений гелей определяли потенциометрически на рН-метре-милливольтметре рН-410 («Аквилон», Россия): навеску геля растворяли в воде очищенной, полученный раствор отфильтровывали и определяли рН фильтрата.

Агрегативную устойчивость определяли для образцов геля сразу после их получения, а также после хранения при температурах 20 и 40 °С в течение 7 суток; 1,5; 3 и 6 месяцев. Навеску геля помещали в пробирку и центрифугировали при 6000 об/мин в течение 5 минут. При этом определяли коэффициент кинетической устойчивости, который рассчитывали как отношение высот выделившейся при центрифугировании фазы геля и общей высоты образца [4, с. 118; 22, с. 19].

Определение стабильности геля проводили методом «ускоренного старения».

Для определения вкусоароматических характеристик гелевых композиций использовали профильный метод органолептической оценки и метод оценки с использованием буквенных и числовых индексов И. А. Егорова [23, с. 664]. Для профильного метода использовали 5-балльную шкалу: 0 – признак отсутствует; 1 – только узнаваемый или ощущаемый; 2 – слабая интенсивность; 3 – умеренная интенсивность; 4 – сильная; 5 – очень сильная интенсивность [18, с. 79]. При оценке по методу И. А. Егорова использовали буквенные индексы вкуса: К (кислый), С (сладкий), Г (горький) – и числовые индексы: 1 – признак отсутствует; 2 – признак выражен слабо; 3 – признак нормальной интенсивности; 4 – признак выражен очень сильно [23, с. 664–665].

Исследование высвобождения проводили на установке для проведения испытаний на растворение DS 8000 Labindia (Labindia, Индия) в аппарате «Лопастная мешалка»: скорость вращения мешалки –

50 об/мин, среда растворения – вода очищенная, объём среды растворения – 500 мл, температура среды – 37±0,5 °С; масса образца – 30,0 г (масса содержимого однодозовой упаковки). Пробы отбирали через 2, 5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут. В пробах определяли содержание суммы флавоноидов в пересчёте на рутин методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции комплексообразования с алюминия хлоридом.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII [7, с. 235–264].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных этапов разработки состава геля для приёма внутрь является выбор гелеобразователя. При выборе гелеобразователя учитывали возможность его перорального приёма, физико-химические и технологические свойства, реологические характеристики полученных гелевых композиций, органолептические свойства основы и возможность их коррекции.

Широкое применение при создании пероральных продуктов с заданными реологическими свойствами находят гидроколлоиды – высокомолекулярные соединения полисахаридной или белковой природы, применяемые в пищевой промышленности [31, с. 1–2].

Из гидроколлоидов, часто входящих в состав гелей для приёма внутрь [10, с. 42], и гелеобразователей, разрешенных к пероральному приему [16, с. 30–33], выбраны следующие вещества: Na-КМЦ, КМЦ, агар-агар, карбомер, ксантановая камедь, гуммиарабик, пектин яблочный и их комбинации. Введение гуммиарабика может улучшать текстурные свойства гелевых основ, увеличивая их текучесть в случае вязких гелей и способствуя загущению маловязких. Введение агара в пектиновые гели способствует получению более хрупкой текстуры геля [31, с. 91–96, с. 265–269].

Чаще всего в состав гелей для приёма внутрь в качестве консервантов входят сорбиновая, бензойная кислоты или их соли [10, с. 42; 8, с. 27]. Кислота сорбиновая – хорошо изученный консервант, широко используемый в течение длительного времени как для ЛП для приёма внутрь, так и для пищевых продуктов. В научной литературе представлены достаточные сведения о её безопасности при пероральном приёме. Сорбиновая кислота обладает высокой активностью в отношении дрожжевых и плесневых грибов, а также антибактериальным действием [19, с. 243; 14, с. 131–132]. Таким образом, её применение в качестве консерванта геля для приёма внутрь целесообразно с учётом опыта её использования, подтвержденного практикой и данными научной литературы. Выбранная концентрация (0,1%) соответствует нормам её использования [8, с. 29; 14, с. 132–133].

Были изучены следующие диапазоны концентраций гелеобразователей: Na-КМЦ – 0,5–4,0%, КМЦ – 0,5–4,0%, ксантановой камеди – 0,5–3,0%, агар-агара – 0,1–1,0%, пектина – 2,0–10,0%, карбомера – 0,3–1,5% и различных их соотношений [Na-КМЦ – гуммиарабик (от 1:1 до 1:10), КМЦ – гуммиарабик (от 1:1 до 1:10), пектин – агар (от 1:1 до 5:0,1), ксантановая камедь – гуммиарабик (от 1:1 до 1:10)].

Известно, что гели для приёма внутрь должны обладать характеристиками, обеспечивающими легкость их проглатывания [30, с. 347–348], которая может быть косвенно оценена по совокупности текстурных свойств, однородности и консистенции геля.

Выбор рабочей концентрации гелеобразователей осуществляли на основе данных исследований

по результатам анализа обобщенной функции желательности Харрингтона, позволяющей интегрально оценить органолептические и потребительские свойства исследуемых гелевых композиций [27, с. 494–498]. В качестве откликов функции желательности использовали следующие: консистенцию, текстуру, однородность и прозрачность полученных составов.

Выбранные для дальнейшего изучения композиции гелевых основ с извлечением из ромашки аптечной цветков представлены в таблице 1.

Оценивали внешний вид гелевых композиций, pH 5% водного извлечения и динамическую вязкость (при заданной скорости сдвига 50 с⁻¹). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 1.

Составы гелевых композиций с извлечением из ромашки аптечной цветков

Компонент	Номер состава									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Извлечение из ромашки аптечной цветков	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Na-КМЦ	2,0	2,0	–	–	–	–	–	–	–	–
КМЦ	–	–	1,5	1,5	–	–	–	–	–	–
Ксантановая камедь	–	–	–	–	1,0	–	–	–	–	1,0
Гуммиарабик	–	5,0	–	5,0	–	–	–	–	–	5,0
Агар-агар	–	–	–	–	–	0,1	–	0,1	–	–
Пектин яблочный	–	–	–	–	–	–	8,0	3,0	–	–
Карбомер С971 Р	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5	–
Трометамол раствор 15%	–	–	–	–	–	–	–	–	q.s.	–
Сорбитол 70% кристаллизуемый	–	–	–	–	–	–	50,0	25,0	–	–
Кислота сорбиновая	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Твин-80	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Вода очищенная	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Таблица 2.

Характеристика гелевых композиций

Номер состава	Описание	pH водного извлечения	Динамическая вязкость, мПа·с
1	Однородная прозрачная вязкая гелеобразная масса желто-оранжевого цвета	4,8±0,2	7110±450
2	Однородная, слегка опалесцирующая подвижная гелеобразная масса коричневатого-желтого цвета	4,6±0,2	6230±390
3	Однородная прозрачная вязкая гелеобразная масса желто-оранжевого цвета	4,8±0,1	2300±280
4	Однородная, слегка опалесцирующая подвижная гелеобразная масса коричневатого-желтого цвета	4,9±0,2	2540±250
5	Однородная опалесцирующая непрозрачная вязкая текучая гелеобразная масса желто-коричневого цвета	4,7±0,1	2520±180
6	Однородная, слегка опалесцирующая студневидная подвижная масса светло-коричневого цвета	4,2±0,2	2100±260
7	Однородная вязкая непрозрачная масса коричневого цвета с характерным запахом пектина яблочного	3,1±0,2	10530±520
8	Однородная, слегка опалесцирующая вязкая малотекучая гелеобразная масса коричневатого-кремового цвета	3,4±0,1	4400±450
9	Однородная прозрачная подвижная текучая гелеобразная масса желтого цвета	7,0±0,1	1735±30
10	Однородная опалесцирующая непрозрачная вязкая гелеобразная масса светло-коричневого цвета	4,6±0,2	2880±300

Оценку устойчивости композиций гелевых основ с извлечением из цветков ромашки аптечной проводили путем экспозиции при температуре 40 °С в течение 7 суток. Установлено, что в составах 2, 4, 6, 8 и 10 наблюдались признаки расслоения: в составах, содержащих гуммиарабик (2, 4 и 10), обнаружено выделение светло-желтой опалесцирующей фазы, в составах 6 и 8, содержащих 0,1% агара, наблюдалось выделение жидкой фазы. В связи с этим указанные гелевые композиции исключены из последующего изучения, для дальнейших исследований выбраны составы 1, 3, 5, 7, 9.

Знание структурно-механических свойств гелей позволяет прогнозировать особенности процесса производства, а также в значительной мере определяет выбор упаковки и удобство приёма, поэтому представляло интерес изучить реологические свойства указанных составов.

Значение вязкости системы при температуре производства является важным технологическим показателем. Поскольку исследуемые составы получали при разных температурах, представляло интерес сравнение реологических свойств гелей в одинаковых температурных условиях. В связи с этим была выбрана температура 20 °С, находящаяся в температурном диапазоне, соответствующем условиям хранения всех гелевых составов и оценке потребительских свойств геля. Указанный температурный режим используют при исследовании реологических свойств как мягких лекарственных форм в целом [21, с. 102–124], так и гелей для приёма внутрь [4, с. 119; 29, с. 317; 12, с. 28; 3, с. 99].

Представляла интерес оценка и сравнение реологических свойств гелевых систем в широком интервале скоростей сдвига. При определении вязкости на программируемом вискозиметре Brookfield DV-II+PRO (Brookfield Engineering Laboratories, Inc., США) диапазон скоростей сдвига от 10 до 200 с⁻¹ и от 200 до 10 с⁻¹ был выбран на основании данных о значениях крутящего момента при заданном шпинделе. Для каждого исследуемого состава в диапазоне скоростей сдвига от 10 до 200 с⁻¹ значения крутящего момента находились в допустимых пределах (от 10 до 100%).

Кривые вязкости гелевых композиций представлены на рисунке 1.

На основании анализа представленных данных (рисунок 1) установлено, что значения вязкости образцов зависят от скорости сдвига: при её увеличении вязкость снижается. Составы 1, 3, 5 и 9, содержащие Na-КМЦ, КМЦ, ксантановую камедь и карбомер соответственно, восстанавливают вязкость после приложенного усилия в диапазоне скоростей сдвига от 10 до 200 с⁻¹ и от 200 до 10 с⁻¹, что свидетельствует о наличии структуры в указанных композициях. У состава 7, содержащего пектин яблочный, происходит изменение структуры под воздействием приложенного уси-

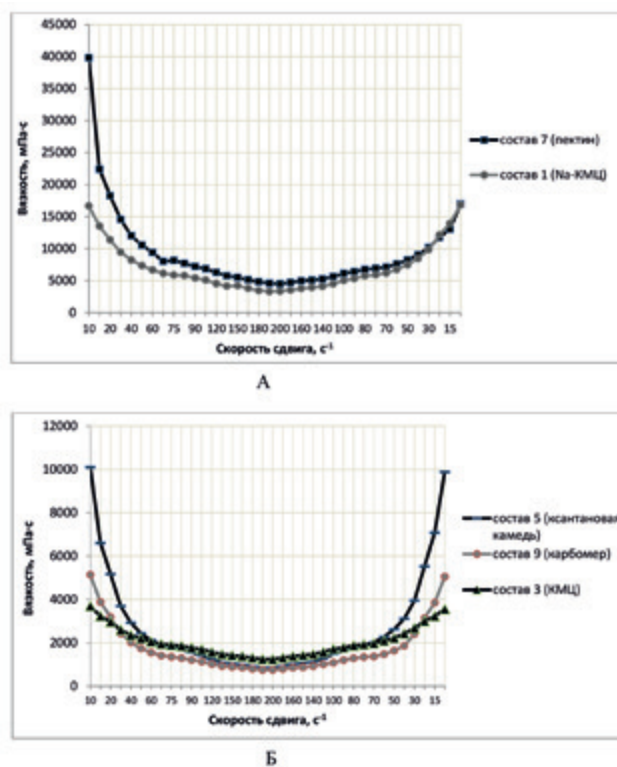


Рисунок 1. Кривые вязкости гелевых композиций:
А – составы 1 и 7; Б – составы 3, 5 и 9

лия сдвига, при этом значения вязкости после снятия нагрузки не восстанавливаются до исходных.

На COMPLAINTность пероральных форм, особенно жидких и мягких, значительным образом влияют их органолептические свойства. Вкус гелей для приема внутрь во многом определяется вкусовыми характеристиками гелеобразователя.

Для оценки органолептических характеристик гелевых композиций использовали профильный метод. Профилограммы вкуса представлены на рисунке 2.

На основании анализа профилограмм вкуса (рисунок 2) установлено, что все исследуемые композиции имели растительный вкус и горькое послевкусие, свойственные данному ЛРС, что обуславливает необходимость корректировки вкусовых свойств гелевых основ.

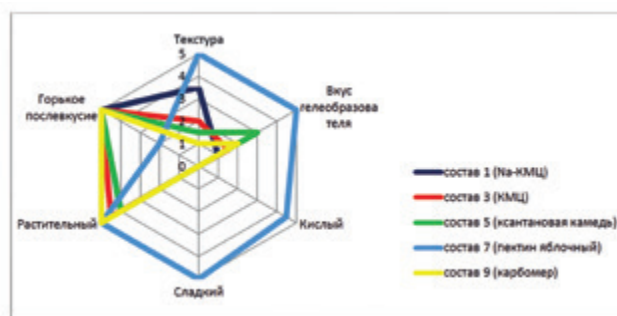


Рисунок 2. Профилограммы вкуса гелевых композиций

При этом у некоторых составов отмечен также характерный вкус гелевой основы. Это относится к составу 7, который обладает выраженным кислым и сладким вкусом. Дополнительно отмечено, что характерный вкус пектина яблочного подчеркивает и усиливает растительный вкус данного образца. Состав 5 имеет характерный привкус гелеобразователя умеренной интенсивности. Поэтому для составов 5 и 7 необходима дополнительная коррекция вкуса.

Состав 9 обладал слабым, невыраженным вкусом гелеобразователя. При этом важно заметить, что гели на основе карбомеров чувствительны к сдвигам pH, что может приводить к необходимости их дополнительной стабилизации.

Наименее выраженный, близкий к нейтральному, вкус гелеобразователя наблюдался у составов 1 и 3 (на основе Na-KМЦ и КМЦ соответственно). Вкусовые характеристики двух композиций в целом сходны, при этом отмечено, что состав 1 обладает несколько более плотной текстурой.

Таким образом, оценка устойчивости, реологических характеристик и органолептических свойств гелевых композиций показывает, что для разработки геля на основе извлечения из ромашки пригодны гелеобразователи, содержащиеся в составах 1, 3, 5, 7, 9.

При этом гели на основе Na-KМЦ отличает простота технологии, стабильность в широком диапазоне температур и интервале значений pH 4–11, отсутствие необходимости введения регуляторов pH, загустителей и т.п., приемлемые реологические свойства, а также высокая микробиологическая стабильность [20, с. 20–24; 33, с. 296]. В связи с этим для дальнейших исследований выбран состав 1 на основе Na-KМЦ.

Основной задачей улучшения вкусовых характеристик указанной композиции является коррекция растительного вкуса и горького послевкусия, обусловленных ЛРС, что может быть достигнуто введением подсластителей, ароматизаторов и веществ, обладающих кислым вкусом [5]. Выбор веществ для маскировки вкусовых свойств проводили с учётом взаимодействия корригентов вкуса и запаха между собой и их способности снижать нежелательные вкусовые ощущения.

Была изучена возможность применения следующих ароматизаторов: апельсинового (0,30–0,01%), малинового (0,30–0,01%), бананового (0,30–0,01%), кокосового (0,30–0,01%).

Установлено, что растительный вкус геля снижается в присутствии всех исследуемых ароматизаторов. При этом апельсиновый и банановый ароматизаторы маскируют горький привкус в концентрации 0,1%. Однако апельсиновый корригент придаёт ЛФ ярко выраженный цитрусовый аромат, в то время как аромат бананового ароматизатора выражен умеренно. По-

скольку умеренные вкусоароматические характеристики являются более предпочтительными для ЛС, в качестве ароматизатора для разрабатываемого геля выбран банановый.

Одной из основных задач при улучшении вкуса геля для приёма внутрь является выбор подсластителя. На сегодняшний день существует широкий ассортимент подсластителей и их комбинаций, составленных с учётом качественного и количественного синергизма степени сладости различных веществ [2, с. 67–70; 13, с. 54–55; 28, с. 159–161].

Были изучены коммерчески доступные смеси подсластителей, содержащие натрия сахаринат и натрия цикламат (смесь 1), натрия сахаринат, натрия цикламат и фруктозу (смесь 2), экстракт листьев стевии (смесь 3), инулин и сукралозу (смесь 4), эритриол, сукралозу и стевиозид (смесь 5).

Установлено, что добавление смесей 1 и 2 придаёт гелю сладкий вкус, не снижая или незначительно увеличивая при этом его горький привкус. Смеси 3 и 5 усиливали горький привкус и в различной мере растительный вкус геля, что, возможно, обусловлено присутствием в составе данных подсластителей растительного гликозида стевиозида. Смесь 4 придавала гелю сладкий вкус от выраженного до слабого, незначительно снижая при этом горькое послевкусие.

Таким образом, в качестве подсластителя выбрана смесь 4, содержащая сукралозу и инулин. Экспериментально подобранная концентрация – 0,12% – придаёт гелю умеренный сладкий вкус.

Комплексные вкусоароматические ощущения зависят от сочетания основных вкусов. Улучшение вкусовых характеристик геля может быть достигнуто при сочетании сладкого вкуса с кислым. В связи с этим целесообразно дополнительное введение вещества, обладающего кислым вкусом. С этой целью исследовали добавление лимонной кислоты, которая способна снижать горький вкус [5].

Оценивали выраженность кислого и сладкого вкусов геля при добавлении лимонной кислоты (таблица 3).

Таблица 3.

Влияние лимонной кислоты на выраженность кислого и сладкого вкусов гелевой композиции

Содержание лимонной кислоты, %	Вкусовой индекс геля
0,30	$K_3C_2\Gamma_2$
0,15	$K_3C_3\Gamma_2$
0,02	$K_2C_3\Gamma_2$

Таким образом, для введения в состав геля выбрана концентрация лимонной кислоты – 0,02%, обеспечивающая баланс кислого и сладкого вкусов.

Комплексный вкусоароматический профиль геля представлен на рисунке 3.



Рисунок 3. Профилограмма вкуса геля для приема внутрь «Ралитин»

Полученный гель представлял собой однородную прозрачную гелеобразную массу желто-оранжевого цвета. Гель обладал мягкой текстурой, ароматом банана, умеренными сладким, кислым и растительным вкусами с незначительным горьким послевкусием.

Значение pH 5% водного извлечения геля составило $4,6 \pm 0,2$. Следует отметить, что данное значение находится в пределах рабочего диапазона антимикробного действия кислоты сорбиновой на многие виды микроорганизмов [14, с. 133].

Представляло интерес изучить агрегативную устойчивость геля «Ралитин» как в условиях естественного хранения, так и при хранении в условиях повышенной температуры. Для этого определяли коэффициент кинетической устойчивости образцов гелей сразу после приготовления и после хранения в течение 7 суток; 1,5; 3 и 6 месяцев при температурах 20 и 40 °C. Установлено, что во всех случаях значения коэффициента кинетической устойчивости равны 0, таким образом, данная система остаётся устойчивой в изученных условиях.

Изучали реологические свойства геля «Ралитин». Определяли вязкость геля в диапазоне скоростей сдвига от 10 до 200 c^{-1} и от 200 до 10 c^{-1} (рисунок 4).

При исследовании реологических характеристик установлено, что значения динамической вязкости геля после приложенного напряжения восстанавливались до исходных. Таким образом, исследованные структурно-механические свойства геля «Ралитин» свидетельствуют о возможности обеспечить его приемлемые потребительские свойства, удобство приёма, фасовку и транспортирование.

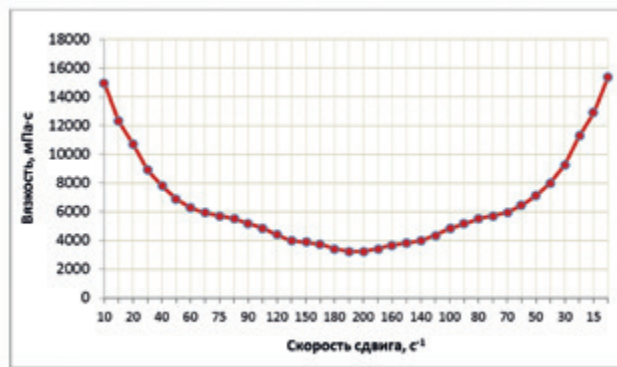


Рисунок 4. Кривая вязкости геля для приема внутрь «Ралитин»

При разработке пероральных ЛС важным критерием оценки свойств является тест «Растворение». Исследовали высвобождение суммы флавоноидов (%) в среду растворения. В ходе испытаний наблюдалось разрушение структуры геля: полное разрушение происходило в течение первых трёх минут с начала теста. Усреднённый профиль высвобождения геля «Ралитин» представлен на рисунке 5.

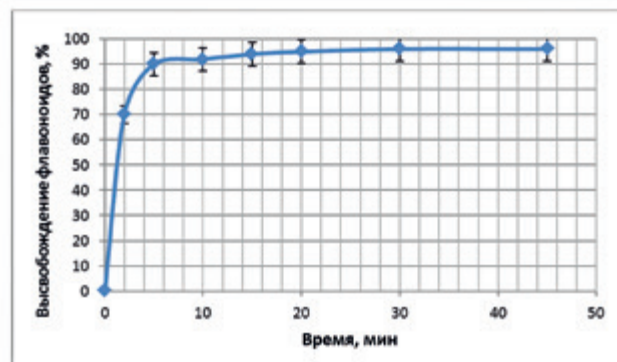


Рисунок 5. Усреднённый профиль высвобождения геля для приема внутрь «Ралитин»

Установлено, что в течение первых 5 минут из геля в среду растворения высвобождается около 90% суммы флавоноидов, поэтому можно считать, что выбранные вспомогательные вещества позволяют получить гель для приёма внутрь с приемлемыми биофармацевтическими свойствами *in vitro*.

Одним из ключевых вопросов разработки дисперсных систем, содержащих большое количество воды, является вопрос стабильности (в том числе микробиологической), точности дозирования и выбора первичной упаковки, обеспечивающей указанные свойства. Наиболее распространёнными видами упаковки гелей для приема внутрь являются саше и тубы [9, с. 47].

В качестве упаковки геля для приёма внутрь «Ралитин» использовали однодозовые саше, позволяю-

щие обеспечить точность дозирования ЛП в форме геля для приёма внутрь и микробиологическую стабильность при приёме в сравнении с многодозовыми.

Стабильность геля в процессе хранения изучали методом «ускоренного старения». Установлено, что полученный гель стабилен в течение всего экспериментального срока хранения (2 года). В настоящее время продолжают исследования стабильности геля при хранении в естественных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведен выбор вспомогательных веществ геля для приема внутрь «Ралитин» на основе извлечения из ромашки аптечной цветков: гелеобразователь – Na-КМЦ (Blanose™ 7 HF PH, Ashland), консервант – кислота сорбиновая («Вектон», Россия), корригенты: сукралоза с инулином (Nutrisun GmbH CoKG, Германия), ароматизатор банановый (Frontier® Co-op, США), кислота лимонная («Вектон», Россия).

Полученный гель обладает приемлемыми реологическими характеристиками, профилем высвобождения и органолептическими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б. Разработка состава и технологии перорального пролонгированного геля нимесулида // Фармация. 2016. № 6. С. 30–34. [Anurova M. N., Bahrushina E. O., Demina N. B. Razrabotka sostava i tehnologii peroral'nogo prolongirovannogo gelja nimesulida // Farmacija. [Design of the composition and technology of long-acting oral nimesulide gel // Pharmacy.] 2016. № 6. P. 30–34].
2. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 13. С. 64–73. [Anurova M.N., Bahrushina E.O., Demina N.B. Problemy korrekcii organolepticheskikh svojstv lekarstvennykh preparatov // Razrabotka i registracija lekarstvennykh sredstv. [The problem of taste masking of drugs // Drug Development & Registration.] 2015. № 13. P. 64–73].
3. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Кречетов С. П. Изучение влияния состава комбинированной матрицы на реологические характеристики экспериментальных образцов пероральных гелей нимесулида // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 4(17). С. 98–104. [Anurova M. N., Bahrushina E. O., Krechetov S. P. Izuchenie vlijanija sostava kombinirovannoj matricy na reologicheskie harakteristiki jeksperimental'nyh obrazcov peroral'nyh gelej nimesulida // Razrabotka i registracija lekarstvennykh sredstv [Study of the matrix structure influence on the rheological characteristics of nimesulide oral gel experimental samples // Drug Development & Registration.] 2016. № 4 (17). P. 98–104].
4. Бахрушина Е. О., Анурова М. Н. Обоснование состава перорального пролонгированного геля ибупрофена на основе отечественного матрицеобразователя композиционного полимерного носителя // Здоровье и образование в XXI веке. [Bahrushina E. O., Anurova M. N. Obosnovanie sostava peroral'nogo prolongirovannogo gelja ibuprofena na osnove otechestvennogo matriceobrazovatelja kompozicionnogo polimernogo nositelja // Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. [The development of the ibuprofen oral gel with plolonged release on the basis of composite delivery polymer polymer // Health and education in the twenty-first century.] 2016. V. 18. № 5. P. 117–120].
5. Вкусы и запахи – диссонанс и консонанс. [Vkusy i zapahi – dissonans i konsonans [Tastes and flovours – dissonance and consonance]. Available at: <http://foodinnovation.ru/articles/7921.html> (accessed 14.01.2018).
6. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv [State register of medicines]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 18.01.2018).
7. ОФС.1.1.0013.15. Статистическая обработка результатов химического эксперимента // Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII изд. Т. 1. – М., 2015. С. 235–264. [OFS.1.1.0013.15. Statisticheskaja obrabotka rezul'tatov himicheskogo jeksperimenta // Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIII izd. T. 1. [OFS.1.1.0013.15. Statistical processing of the results of a chemical experiment // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. V. 1.] – М., 2015. P. 235–264].
8. Дмитрієвський Д. І., Нем'ятих О. Д., Осолодченко Т. П. Дослідження активності антимікробних консервантів у дитячому желе з ехінацеєю пурпуровою // Вісник фармації. 2010. № 3(63). С. 26–29. [Dmitrievskij D. I., Nemjatih O. D., Osolodchenko T. P. Doslidzhennja aktivnosti antimikrobnih konservantiv u ditjachomu zhele z ehinaceju purpurovoju // Visnik farmacii. [Research of the activity of antimicrobial preservatives in a jelly with echinacea purpurea for children // Bulletin of Pharmacy.] 2010. № 3(63). P. 26–29].
9. Загорулько Е. Ю., Теслев А. А. Гели для приема внутрь. Часть 1. Лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 3(20). С. 42–48. [Zagorul'ko E. Ju., Teslev A. A. Geli dlja priema vnutr'. Chast' 1. Lekarstvennye preparaty i biologicheski aktivnye dobavki k pishhe (obzor) // Razrabotka i registracija lekarstvennykh sredstv. [Gels for oral administration. Part 1. Medical products and dietary supplements (review) // Drug Development & Registration.] 2017. № 3(20). С. 42–48].
10. Загорулько Е. Ю., Теслев А. А. Гели для приема внутрь. Часть 2. Вспомогательные вещества (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 4(21). С. 34–43. [Zagorul'ko E. Ju., Teslev A.A. Geli dlja priema vnutr'. Chast' 2. Vspomogatel'nye veshhestva (obzor) // Razrabotka i registracija lekarstvennykh sredstv [Gels for oral administration. Part 2. Excipients (review) // Drug Development & Registration]. 2017. № 4(21). P. 34–43].
11. Загорулько Е. Ю., Теслев А. А., Ожигова М. Г. Разработка и оптимизация технологии ультразвукового экстрагирования ромашки аптечной цветков (*Chamomillae recutita* flores) // Фармация и фармакология. 2018. № 6(2). С. 151–166. [Zagorul'ko E. Ju., Teslev A. A., Ozhigova M. G. Razrabotka i optimizacija tehnologii ul'trazvukovogo jekstragirovanija romashki aptechnoj cvetkov (*Chamomillae recutita* flores) // Farmacija i farmakologija. [Development and optimization of ultrasound extraction of the chamomile flowers (*Chamomillae recutita* flores) // Pharmacy & Pharmacology]. 2018. № 6(2). С. 151–166].
12. Запорожська С. М., Баранова І. І., Грубник І. М. Розробка складу і технології вітамінного гелю для дітей // Вісник фармації. Технологія лікарських препаратів. 2009. № 1(59). С. 27–29. [Zaporozhs'ka S. M., Baranova I. I., Grubnik I. M. Rozrobka skladu i tehnologii vitaminного gelju dlja ditej // Visnik farmacii.

- Tehnologija likars'kih preparativ. [Development of the composition and technology of vitamin gel for children // Bulletin of pharmacy.] 2009. № 1(59). С. 27–29].
13. Кузнецов А. В., Кузнецов А. А. Корригенты вкуса в производстве лекарственных препаратов // Фармация. 2011. № 2. С. 53–56. [Kuznecov A. V., Kuznecov A. A. Korrigenty vkusa v proizvodstve lekarstvennyh preparatov // Farmacija. [Taste corrigents in the manufacture of drugs // Pharmacy.] 2011. № 2. P. 53–56].
 14. Люк Э., Ягер М. Консерванты в пищевой промышленности. Свойства и применение / Пер. с нем. 3-е изд. – СПб.: ГИОРД, 2003. С. 127–133. [Ljuk Je., Jager M. Konservanty v pishhevoj promyshlennosti. Svojstva i primeneniye / Per. s nem. 3-e izd. [Preservatives in the food industry. Properties and applications. 3rd edition.] – SPb.: GIORД, 2003. P. 127–133].
 15. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в новых независимых государствах. Всемирная организация здравоохранения, 2010. [Monografii VOZ o lekarstvennyh rastenijah, shiroko ispol'zuemyh v novyh nezavisimyh gosudarstvah. Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija, 2010. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17534ru/s17534ru.pdf#page=71> (accessed 22.02.2018).
 16. Муса В., Зирко А., Дёмин М. Полимеры Carbopol™ в качестве функциональных гелеобразователей // Фармацевтические технологии и упаковка. 2017. № 2. С. 30–33. [Musa B., Zirko A., Djomin M. Polimery Carbopol™ v kachestve funkcional'nyh geleobrazovatelej // Farmaceuticheskie tehnologii i upakovka. [Carbopol™ polymers as functional gellants // Pharmaceutical technologies and packaging.] 2017. № 2. С. 30–33].
 17. Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию (выданные Федеральной службой, включая управления). [Reestr produkcii, proshedshej gosudarstvennuju registraciju (vydannye Federal'noj sluzhboj, vkljuchaja upravlenija) [The register of products that have passed state registration (issued by the Federal Service, including the Office)]. Available at: <http://fp.crc.ru/gosregfr/?type=list> (accessed 20.01.2018).
 18. Сычева О. В., Коноплев В. И., Веселова М. В. Повышение точности органолептической оценки // Достижения науки и техники АПК. 2010. № 12. С. 79–80. [Sycheva O. V., Konoplev V. I., Veselova M. V. Povysheniye tochnosti organolepticheskoy ocenki // Dostizheniya nauki i tehniki APK. [Increase in the accuracy of organoleptic evaluation // Achievements of science and technology of the agroindustrial complex.] 2010. № 12. P. 79–80].
 19. Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств (введение в биофармацию). – М. Медицина, 1974. 335 с. [Tencova A. I., Azhghihin I. S. Lekarstvennaja forma i terapevticheskaja jeffektivnost' lekarstv (vvedeniye v biofarmaciju) [Dosage form and therapeutic efficacy of drugs (introduction to biopharmaceutics)] – M.: Medicina, 1974. 335 p.].
 20. Тенцова А. И., Алжухин М. Т. Полимеры в фармации. – М.: Медицина, 1985. 256 с. [Tencova A. I., Aljushin M. T. Polimery v farmacii. [Polymers in pharmacy.] – M.: Medicina. 1985. 256 p.].
 21. Тенцова А. И., Грецкий В. М. Современные аспекты исследования и производства мазей. – М.: Медицина, 1980. 192 с. [Tencova A. I., Greckij V. M. Sovremennyye aspekty issledovaniya i proizvodstva mazej. [Modern aspects of research and production of ointments.] – M.: Medicina. 1980. 192 p.].
 22. Усенбаева Б., Иванова Л. А., Прянишников Н. Т. и др. Лекарственная форма тримекаина и пиромекаина на основе водных гелей натрий-карбоксиметилцеллюлозы // Фармация. 1985. № 6. С. 29–32. [Usenbaeva B., Ivanova L. A., Prjanishnikova N. T. i dr. Lekarstvennaja forma trimekaina i piromekaina na osnove vodnyh gelej natrij-karboksimetilcelljulozy // Farmacija. [Dosage form of trimecaine and pyromecaine based on aqueous sodium-carboxymethylcellulose gels // Pharmacy.] 1985. № 6. P. 29–32].
 23. Чуешов В. И. Промышленная технология лекарств. Т. 2. Харьков: МТК-Книга; НФАУ. 2002. 716 с. [Chueshov V. I. Promyshlennaja tehnologija lekarstv. Tom 2. [Industrial technology of medicines. V. 2.] – Harkov: MTK-Kniga; NFAU. 2002. 716 p.].
 24. Chamomile. Kooperation Phytopharmaka. Available at: <http://www.koop-phyto.org/en/medicinal-plants/chamomile.php> (accessed 22.02.2018).
 25. Fleming T. Physician's Desk Reference for Herbal Medicines. – Montvale: Medical Economics Company, 2000. 858 p.
 26. Franke R., Schilcher H. Chamomile. Industrial Profiles. – Florida: CRC Press, 2005. 279 p.
 27. Harrington E. C. The desirability function // Industrial Quality Control. 1965. V. 21. № 10. P. 494–498.
 28. Katdare A., Chaubal M. V. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems. – New York, London: Informa Healthcare USA, 2006. 452 p.
 29. Moschakis T. Microrheology and particle tracking in food gels and emulsions // Current Opinion in Colloid & Interface Science. 2013. V. 18. P. 311–323.
 30. Nazir A., Asghar A., Aslam Maan A. Advances in Food Rheology and its Applications. Chapter 13. Food Gels: Gelling Process and New Applications. 2017. P. 335–353.
 31. Phillips G. O., Williams P. A. Handbook of Hydrocolloids, 2nd ed. – UK: Woodhead Publishing, 2009. 948 p.
 32. Satyanarayana D. A., Kulkarni P. K., Shivakumar H. G. Gels and jellies as a dosage form for dysphagia patients: a review // Current Drug Therapy. 2011. V. 6. P. 79–86.
 33. Shayne Cox Gad. Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Production and Processes. – New Jersey: John Wiley & Sons. 2008. 1370 p.