



УДК 615.252.349.7, 615.322, 615.453.64

РАЗРАБОТКА ПОДСЛАЩИВАЮЩЕГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА СТЕВИИ

DEVELOPMENT OF A SWEETENING AGENT BASED ON THE DRY STEVIA EXTRACT

Е.С. Кох, А.С. Гаврилов, Л.П. Ларионов
A.S. Gavrilov, E.S. Kokh, L.P. Larionov

*Уральский государственный медицинский университет
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3*

*Ural State Medical University
620028, Yekaterinburg, Repina St.,3*

e-mail: lenakokh@gmail.com

Ключевые слова: стевия, стевиозид, гипогликемическое действие, таблетирование, настольный подсластитель.

Key words: stevia, stevioside, hypoglycemic action, tabletop sweetener.

Резюме. Разработано подслащивающее средство в виде быстрорастворимых таблеток массой 0.06 г, содержащих сухой экстракт листьев стевии (смесь гликозидов). Установлены оптимальные технические условия получения таблеток, выбраны вспомогательные вещества, обеспечивающие соответствие качества фармакопейным требованиям, а также позволяющие достичь максимальной эффективности применения подсластителя. *In vivo* доказана эффективность и безопасность. Установлено, что применение стевиозида не оказывает влияния на уровень глюкозы в крови при отсутствии патологии углеводного обмена, снижает уровень триглицеридов.

Summary. Sweetening agent in the form of instant tablets weighing 0.06 g and containing a dry extract of leaves of stevia (mixture of glycosides) was developed. Optimal technical conditions for obtaining tablets were found. The excipients were selected to ensure that the quality of the tablets meets the requirements of the pharmacopoeia and to maximize the effectiveness of the sweetener. *In vivo* studies proved its efficacy and safety. It has been established that the use of stevioside has no effect on blood glucose level in the absence of disease of carbohydrate metabolism, sweetener was shown also to reduce triglyceride levels.

Введение

Стевия (*Stevia rebaudiana* Bertoni) – растение семейства Asteraceae (Compositae) преимущественно произрастающее в Парагвае и Бразилии. Листья стевии с древности нашли применение в пищевой промышленности благодаря их сладкому вкусу. В настоящее время сухой экстракт листьев стевии производится десятками зарубежных и отечественных фирм; обладает сравнительно низкой стоимостью (на уровне большинства известных интенсивных подсластителей) и широко применяется в качестве некалорийного подсластителя пищевых продуктов [Goyal, 2010]. Основным компонентом сухого экстракта является стевиозид, который приблизительно в 300 раз слаще сахара; при этом коэффициент сладости и общая вкусовая характеристика экстракта стевии зависит от соотношения ребаудозидов А и С к стевиозиду [Kingham, 2002].

Стевиозид имеет ряд преимуществ перед синтетическими подсластителями, поскольку наряду с удовлетворительным интенсивным сладким вкусом, обладает полезными терапевтическими свойствами. Клинически доказано, что гликозиды стевии проявляют антиаллергизирующее [Ghanshyam et al., 2012], сахароснижающее [Jeppesen et al., 2002], гипотензивное [Liu et al., 2003], противомикробное [Tomita et al., 1997], общетонизирующее действие [Kingham, 2002]. Поэтому разработка подсластителя, обладающего не только подслащивающими, но и полезными фармакологическими свойствами является актуальной задачей.



Гликозиды стевии широко применяются в качестве таблетированного настольного подсластителя. Известны несколько составов таблеток стевियोзида, которые содержат экстракта стевии от 5 до 50% от массы таблетки, мальтитол связующие, дезинтегранты и лубриканты в необходимых количествах. Недостатком известных таблеток является медленная скорость растворения в воде (180 секунд), и прочность на раздавливание, не более 1 кг [Rani Yogita, 2006].

Целью настоящего исследования является разработка состава таблетированного подслащивающего средства соответствующего требованиям государственной фармакопеи, отличающегося растворимостью, не более 60 секунд, прочностью не менее 99%, стабильностью при хранении в течение двух лет, при условии устойчивого таблетирования методом прямого прессования. Для реализации поставленной цели было необходимо решить несколько практических задач: определить дозу подсластителя, эквивалентную одной чайной ложке сахарозы, установить оптимальные соотношения вспомогательных веществ для получения заданных качественных характеристик таблеток и таблеточной массы, изучить безопасность, эффективность разработанного подслащивающего средства в доклинических испытаниях.

Материалы и методы

Материалы. Стевиозид "SWETA" (Sdn.Bhd. Индонезия). Лактоза "Granulac 70" (Meggle ФРГ), винная кислота (Hugestone LTD, Китай), натрий двууглекислый, ГОСТ 2156-76, L-Лейцин (Sichuan Tongsheng Amino acid Co., Ltd, Китай).

Методы. Органолептические свойства подсластителя оценивали методом закрытой дегустации группой добровольцев (5 человек) по пятибалльной шкале по показателям: сладость в сравнении с раствором сахарозы, отсутствие послевкусия и горького привкуса (5 баллов). Свойства таблеточных масс и таблеток определяли по принятым методикам: сыпучесть, насыпная плотность [Вальтер, 1982], средняя масса таблеток, прочность (ГФ XI); коэффициент уплотнения рассчитывали по отношению массы к высоте навески 0.5 г порошка, спрессованной при давлении 90 кгс/см² пуансонами диаметром 10 мм. Растворимость определяли в 140 мл кипящей воды при перемешивании. Таблетирование проводили пуансонами диаметром 5 мм таблеточного пресса РТМ-12. Средняя масса таблетки 0.062±0.004 г. Стабильность качественных и количественных свойств при хранении определяли методом «ускоренного старения» при 60°C; эквивалентный срок хранения рассчитывали умножением времени экспозиции на коэффициент 16.0 [Временная инструкция И-42-2-82, 1983]. Изменение колористических свойств таблеток проводили методом графического анализа изображений сканированных образцов по изменению RGB координат цвета [Гаврилов, 2003]. Массовая доля гликозидов стевियोзида – методом ВЭЖХ "Agilent 1100" (США), колонка: "Lichrosorb RP-18", элюент: метанол-0.1 М водный раствор дигидрофосфата калия в объёмном соотношении 70:30. Объем пробы: 5–10 мкл. Детектор: УФ при 210 нм. Скорость потока элюента: 0.8 мл/мин. Температура колонки: 34–36°C.

Оценку эффективности таблеток стевियोзида проводили *in vivo* с использованием 5 групп по 7 крыс линии Wistar (массой 260–300 г) одного возраста, содержащихся в стандартных условиях вивария [Хабриев, 2005]. Каждая группа в течение 4 месяцев получала питьё следующего состава: 1 – воду; 2 – 0.015%; раствор стевियोзида из таблеток; 3 – 1.2% раствор сахарозы; 4 – 0.15% раствор стевियोзида из таблеток; 5 – 4% раствор сахарозы. После окончания эксперимента проводили измерение показателей глюкозы в крови с помощью «Экспресс-портативного измерителя «Сателлит» в комплекте с электрохимическими полосками однократного применения ПКГЭ – 02 . Кровь брали из хвоста путем купирования его кончика. Для оценки уровня липидных фракций крови и печёночных ферментов проводили биохимический анализ крови. Исследование влияния на морфологическую структуру печени проводили на 6 крысах.

Определение острой токсичности проводили путём внутрижелудочного введения раствора таблеток белым мышам. В эксперименте участвовали 2 группы белых мышей, в каждой по 5 (18–20 г). Первой группе вводили по 1 мл (максимальный объем желудка) 10% раствора стевियोзида. Второй группе вводили 1 мл 10% раствора таблеток подсластителя. Поскольку литературные данные указывают на отсутствие токсичности чистого экстракта стевии, дозировка была выбрана из расчёта максимальной растворимости исследуемых лекарственных форм [Upreti et al., 2011]. Статистическая обработка полученных результатов Statsoft-8 (США).



Результаты и обсуждение

Для определения коэффициента сладости стевии готовили растворы различной концентрации и сравнивали сладость с растворами сахарозы. Полученные результаты позволили рассчитать уравнение аппроксимации ($Y=143.5 \times X$), коэффициент сладости стевии (143.5) и его дозу (0.035 г), сладость которой равна сладости одной чайной ложки сахарозы (5.0 г). Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

**Оценка сладости стевии
Evaluation of stevioside sweetness**

Концентрация стевии, г/140 мл (X)	0.025	0.030	0.035	0.040	0.045
Концентрация сахарозы, г/140 мл (Y)	3.5	4.0	5.0	6.0	6.5

Несоответствие коэффициента сладости заявленному производителем (300) можно объяснить различиями в методах оценки сладости с учетом замедленного восприятия вкуса стевии.

Основным требованием, предъявляемым к настольным подсластителям является продолжительность полного растворения в горячей воде, не более 60 секунд. Для реализации данного показателя в состав таблеток вводят порофоры (натрия карбоксиметилцеллюлоза) [Upreti et al., 2011] или систему газообразования – комбинации соды и кислоты [Rani Yogita, 2006]. Для определения оптимального соотношения компонентов системы газообразования различные количества натрия гидрокарбоната, винной кислоты загружали в стакан, содержащий 140 горячей воды и 30.0 мг стевии. Группа дегустаторов оценивала вкус напитка по пятибалльной шкале. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2
Table 2

**Влияние соотношения натрия гидрокарбонат/винная кислота на вкус раствора
Influence of the sodium hydrogen carbonate/tartaric acid ratio to the solution taste**

№	Соотношение	Навеска, мг		Оценка вкуса, балл
		Натрий гидрокарбонат	Винная кислота	
1	1:3:1	4	3	4
2	1:1	4	4	5
3	1:1.75	4	6	5
4	1:2	4	8	5
5	1:3	4	12	3

Из полученных результатов (см. табл. 2) видно, что соотношение натрия гидрокарбонат/винная кислота от 1:1 до 1:2 является оптимальным т.к. позволяет добиться оптимального вкуса напитка без привкуса не вступившей в реакцию нейтрализации соды.

Для определения оптимальной концентрации системы газообразования в смеситель загружали 48.4 г стевии, 6.5 г лейцина, перемешивали. К полученной смеси добавляли различные количества системы газообразования (1:1.5) и лактозы до массы 100.0 г. Смеси прессовали пуансонами диаметром 5.0 мм при давлении 60.0 КгС/см². Масса таблеток 0.062±0.004 г. В опытах контролировали скорость растворения полученных таблеток в кипящей воде при перемешивании. Результаты эксперимента в сравнении с контролем (натрия карбоксиметилцеллюлоза 4%) представлены в табл. 3.

Таблица 3
Table 3

**Влияние концентрации системы газообразования на скорость растворения таблеток
Influence of effervescence system concentration at dissolution rate of the tablets**

Концентрация системы газообразования, %	2.1	4.4	17.8	25.0	26.1	Контроль
Скорость растворения, секунд	73±5	45±7	40±4	36±11	34±6	60±7

Из таблицы видно, что увеличение концентрации системы газообразования приводит к ускорению растворения таблеток. При этом оптимальной концентрацией системы



газообразования является 4.4–25%. Уменьшение концентрации до 2.1% несколько замедляет растворимость и ухудшат прочность таблеток. Увеличение концентрации более 25% нерационально, т.к. не вызывает существенного, более ошибки опыта, улучшения растворимости получаемых таблеток.

Следующий эксперимент проводился аналогично, за исключением того, что на фоне неизменных концентраций стевиозида (48.4%) и системы газообразования (17.8%) варьировали концентрацию лейцина (водорастворимый лубрикант). В опытах контролировали устойчивость прессования. Было установлено, что минимальная концентрация лейцина, при которой отсутствует затирание таблеточной массы на поверхности пресс инструмента, является 2.0%. В опытах с 1.0% прессование сопровождалось разрушением пресс инструмента. Данное явление подтверждается результатами исследования влияния лейцина на давление выталкивания таблеток из матриц. Наибольшее значение обнаружено в опытах с 1.0% лейцина – 2.2 КгС/см². Наименьшее – при 2.0–10.7% лейцина – 1.6 и 1.2 КгС/см² соответственно. Увеличение концентрации лейцина более 10.7% нецелесообразно, т.к. ведет к перерасходу лубриканта без изменения динамики прессования (давление выталкивания 1.2 КгС/см²).

Оптимальные концентрации вспомогательных веществ были использованы для, опытно-промышленных испытаний. Получали таблетки пяти разных составов. В смеситель загружали навески, лейцина, системы газообразования (смесь натрия гидрокарбоната и винной кислоты 1:1), стевиозида, лактозы для прямого прессования; таблетировали пуансонами роторного таблеточного пресса со скоростью 33 об/мин. Результаты испытания представлены в табл. 4.

Таблица 4
Table 4

Состав подсластителя, %
The composition of the sweetener, %

№	Стевиозид	L-лейцин	Система газообразования	Лактоза
1	28.6	1.4	2.1	67.9
2	36.8	2.9	4.4	55.9
3	48.4	6.5	17.8	27.4
4	62.5	10.7	25.0	1.8
5	62.9	10.8	26.1	0.2

В табл. 5 представлены данные, которые свидетельствуют о том, что таблетки, содержащие мас.-%: натуральный подсластитель 36.8–62.5, L-лейцин 2.0–10.7, система газообразования 4.4–25.0, лактоза 1.8–55.9 позволяют получать вкус подслащиваемого напитка наиболее близко соответствующий, по мнению экспертов, вкусу одной чайной ложки сахара (5.0 г). Установлено, что заявленный состав подсластителя обеспечивает получение таблеток, соответствующих требованиям фармакопеи, растворимых в кипящей воде за 36–45 секунд (образцы №№ 2–4). Изменение концентраций ингредиентов за заявленные пределы ухудшает сыпучесть (образец № 5), коэффициент уплотнения таблеточных масс, органолептические характеристики (образцы №№ 1 и 5) при устойчивом прессовании.

Таблица 5
Table 5

Свойства таблеточных масс и получаемых таблеток
The properties of the tablet mass and resulting tablets

№	Свойства таблеточной массы			Свойства таблеток			
	Насыпная плотность, г/см ³	Коэффициент уплотнения, г/мм	Сыпучесть таблеточной массы, г/сек	Средняя масса таблеток, г	Сладость эквивалентна сахара, г	Растворимость, секунд	Прочность на истираемость, %
1	0.47±0.07	0.17	95.6	0.062	3.0	53	97.1
2	0.52±0.14	0.16	103.2	0.064	4.0	45	99.8
3	0.55±0.13	0.15	110.1	0.060	5.0	40	99.9
4	0.62±0.23	0.15	112.3	0.062	5.5	36	99.5
5	0.63±0.41	0.17	117.8	0.063	6.5	29	99.6
6к	0.47±0.89	0.15	92.4	0.060	3.5	60	99.9

Для оценки возможности замены лактозы на другие известные наполнители были приготовлены составы (см. табл. 4, опыт № 3), содержащие натрия карбоксиметилцеллюлозу, сорбит, лактит и кальция лактат. Хранение производили при 25% влажности воздуха при температуре 60°C (1 год при температуре 20°C соответствует 22 суток при температуре 60°C).

Пробы из серий таблеток отбирали регулярно через промежутки времени, соответствующие 1/2 года хранения при комнатной температуре. Некоторые пробы сканировали с использованием офисного сканера (изображения представлены на рисунке 1, на всех фотографиях таблетки расположены в ряд по увеличению срока годности). Результаты сканирования обрабатывали с помощью программы Photoshop 7.0 вычислением RGB координат цвета (результаты измерений приведены в табл. 6).

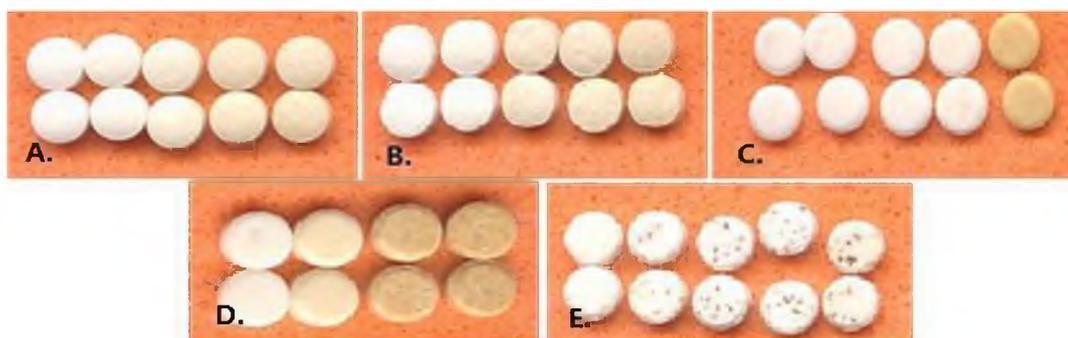


Рис. 1. Изменение цвета таблеток при хранении. В качестве наполнителя таблетки содержат: А – натрия карбоксиметилцеллюлоза, В – лактоза, С – лактит 40 мг, D – сорбит 40 мг, E – кальция лактат
Fig.1. Discoloration of the tablets during storage. As fillers used: A - sodium carboxymethylcellulose, B - lactose, C - lactitol 40 mg, D - sorbitol 40 mg, E - Calcium lactate

Лактит, лактат кальция, сорбит оказались непригодными для использования в составе таблеток подсластителя, вследствие взаимодействия с компонентами смеси, сопровождающегося изменением цвета таблеток при хранении (таблица 6). Составы, содержащие лактозу более стабильны при хранении. Существенное изменение координат цвета происходило только после 1.5 года хранения. Наблюдаемое потемнение таблеток при хранении, по-видимому, вызвано тем, что присутствие стевиозида способствует протеканию реакции неферментативного меланоидирования восстанавливающих олигосахаров (реакции Майларда) альдегидных групп ациклической формы лактозы с последующим отщеплением воды, окислением и возможной полимеризацией. Низкая гигроскопичность и высокие пластические свойства частиц лактозы в сравнении с изученными наполнителями способствуют образованию плотного массива таблетки низкой пористости. Это препятствует отсыреванию таблетки и положительным образом сказывается на изменении её цветовых показателей со временем.

Таблица 6
Table 6

Изменение цвета таблеток, содержащих стевиозид и различные виды наполнителей, при хранении
Discoloration of the tablets containing stevioside and various fillers during storage

Опыт № I: Натрия карбоксиметилцеллюлоза	Время, годы	Координаты цвета		
		R	G	B
	0	252	248	246
	0.5	253	238	219
	1.0	252	234	206
	1.5	237	214	179
	2.0	236	212	171
Опыт № 2: лактоза	0	253	245	231
	0.5	252	244	234
	1.0	247	229	194
	1.5	242	221	188
	2.0	236	212	176
Опыт № 3: лактит 40 мг	0	253	237	222
	0.5	252	241	226
	1.0	253	238	229
	1.5	254	235	225
	2.0	233	191	138
Опыт № 4: сорбит 40 мг	0	251	242	224
	0.5	253	238	221
	1.0	249	225	188
	1.5	226	180	127
	2.0	223	175	124



Продолжение таблицы 6

Опыт № 5: кальция лактат	0	251	242	224
	0.5	253	242	234
	1.0	248	236	220
	1.5	240	233	223
	2.0	238	223	209

По результатам проведенных экспериментов был выбран состав, содержащий стевиозида 48.4%, L-лейцина 6.5%, системы газообразования (натрия гидрокарбонат, винная кислота 1:1) 17.8%, лактозы 27.4%. Представленные в табл. 7 данные свидетельствуют о том, что разработанное подслащающее средство стабильно при хранении в течение двух лет (изменение количественных, качественных и колористических характеристик – менее 5%).

Таблица 7
Table 7

Стабильность свойств таблеток подсластителя при хранении
The stability of the sweetener tablets properties during storage

Показатели качества	Описание	Средняя масса одной таблетки, г	Отклонение от средней массы таблеток, %	Растворимость, не более, сек	Гликозиды стевии, %
Норма	таблетки сладкого вкуса без запаха, белого цвета с однородной поверхностью и ровными крошками	0.056–0.068	±10	60	48.4±5.0
Эквивалентный срок хранения, месяцев					
0	Соотв.	0.062	7.0	40	48.2
12	Соотв.	0.062	8.1	45	48.5
24	Соотв.	0.061	9.3	51	48.8

В экспериментах *in vivo* был использован подсластитель на основе стевиозида в форме таблеток состава №3 (см. табл. 4). Интересно отметить, что крысы с удовольствием выпивали очень сладкий 0.15% раствор стевиозида. Ежедневное потребление раствора одной крысой в опыте составило 30–50 мл, в то время, как потребление в контрольных опыте составило 20–30 мл воды или 30–40 мл 1.2 и 4.0% раствором сахара. Масса тела животных в опытной и контрольной группе возросла в 1.5–2.0 раза, однако существенных различий в опыте и контроле не обнаружено. Эти данные противоречат результатам исследований, утверждающих, что использование подсластителей ведет к повышенному риску набора избыточной массы тела. Изученные исследования связывают такой эффект с потерей контроля над количеством потребляемых калорий, по сравнению с применением продуктов, содержащих сахар [Swithers, 2013]. По нашему мнению, нам не удалось зарегистрировать повышенный рост в результате малочисленной выборки. Набор массы тела животными мы связываем с тем, что животные просто выросли за четыре месяца.

Результаты исследования уровня глюкозы в крови после окончания эксперимента (моль/л): группа 1: 3.25±0.57; группа 2: 2.28±0.23; группа 3: 2.16±0.18 показывают, что в дозе 0.025 г/кг массы тела в сутки (в 10 раз выше РСНП (рекомендуемая суточная норма потребления для человека) стевиозид не влияет на уровень глюкозы здоровых животных и не превышает показателей контрольных групп (вода или сахароза – 1.5 г/кг МТ/сутки). Следовательно, стевиозид в изученной дозировке безопасен для здоровых людей и больных сахарным диабетом.

Группа 4 употребляла стевиозид в аналогичных условиях, но дозе, превышающей РСНП в 100 раз. Контролем служили животные, употреблявшие раствор сахарозы в дозе 4.8 г/кг массы тела. Уровень глюкозы в крови после окончания эксперимента составил 7.46±0.58 и 7.75±0.60 соответственно. По нашему мнению, столь значительное отличие с результатами экспериментов, представленных выше, объясняются 100 кратным превышением РСНП. Оценка состояния групп крыс, принимавших повышенные концентрации стевиозида и сахарозы (группы 4 и 5 соответственно), проводилась также с помощью биохимического анализа крови. Результаты показали, что стевиозид не влияет значительно на уровень холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, но способствует снижению уровня триглицеридов до показателей физиологической нормы (результаты представлены в табл. 8). Значимыми показателями по результатам статистической обработки являются так же



показатели изменения уровня ферментов печени в крови крыс. Видно, что длительный приём растворов подсластителя в дозах в сто раз превышающих РНСП, ведёт к повышению уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. В целом такой результат является неблагоприятным показателем, т.к. свидетельствует о патологических изменениях в печени. Однако следует отметить, что дозы, вызвавшие такой эффект превышают рекомендуемые приблизительно в 100 раз [Jeppesen et al., 2006] и соответствуют приему 486 таблеток подсластителя в день в течение четырех месяцев.

Таблица 8
Table 8

**Оценка биохимических показателей крови крыс
Evaluation of biochemical parameters in rats blood**

	Группа 1 (интактные)	Группа 4	Группа 5
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1.12±0.32	1.16±0.12	1.24±0.69
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	0.0004±0.0001	0.0005±0.0001	0.0004±0.0001
Триглицериды, ммоль/л	2.67±0.51	1.57±0.70	2.98±0.21
Аланинаминотрансфераза, Ед. активности/л	64.02±0.93	129.93±1.55	62.25±1.04
Аспартатаминотрансфераза, Ед. активности/л	124.8±0.88	117.23±1.11	91.76±0.94

Поскольку биохимический анализ выявил повышение уровня ферментов печени при длительном приёме высоких доз стевиозида, было принято решение исследовать структурные изменения печени крыс при однократном внутрибрюшинном введении различных доз подсластителя. Была взята группа из 6 крыс одного возраста и близких по массе (280–300 г) и одна крыса той же массы для контрольного взвешивания. Крысам водили суспензию таблеток подсластителя, содержащую 10% стевиозида, объемом 3 мл, 1,5 мл, 0,3 мл. Увеличение размера печени по отношению к контрольному значению составило 11.6%, 19.2%, 3.8% соответственно. Результаты показывают, что увеличение размеров печени носит непостоянный характер и не является дозозависимым, в связи с чем данных эффект можно считать неспецифичным, что подтверждается литературными источниками [Carakostas et al., 2008]. Однако стоит также отметить, что даже наименьшая из вводимых доз (0.1 г/кг массы тела) приблизительно в 40 раз превышает среднюю суточную дозу препарата (0.0025 г/кг массы тела).

Не было замечено изменений в поведении и состоянии мышей, LD50 установить не удалось, что согласуется с литературными данными и характеризует стевиозид как вещество класса опасности IV (малоопасное) [Grenby, 1991].

Выводы

Разработано подслащающее средство в виде таблеток массой от 0.056 до 0.068 г, содержащих (мас.%) естественный подсластитель (сухой экстракт листьев стевии и/или смесь гликозидов стевии) – 36.8–62.5, наполнитель (фармацевтически инертное вещество: лактоза для прямого прессования) – 1.8–55.9, лубрикант (L-лейцин) – 2.0-10.7 и систему газообразования (смесь натрия гидрокарбоната и винной кислоты в соотношении от 1:1 до 1:2) – 4.4–25.0. Показано, что полученный подсластитель в виде таблеток, растворяющихся в воде за 60 секунд, имеющих прочность 99%, обладает требуемыми органолептическими характеристиками и оптимальными технологическими параметрами для реализации прямого прессования таблеточной массы.

Результаты экспериментов доказывают безопасность применения разработанной таблетированной формы исследуемого подсластителя на основе экстракта стевии в рекомендуемой дозе (0.0025 г/кг). Тот факт, что применение стевиозида не оказывает влияния на уровень глюкозы в крови при отсутствии патологии углеводного обмена, а кроме того снижает уровень триглицеридов в крови, позволяет использовать данные средства для профилактики избыточной массы тела и сахарного диабета.

Литература

Вальтер М.Б., О.Л.Тютенков, Н.А.Филлипин. 1982. Постадийный контроль в производстве таблеток. М., Медицина, 86.



Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков хранения лекарственных средств на основе метода ускоренного старения при повышенной температуре МЗ СССР И-42-2-82. 1983. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200114789>.

Гаврилов А.С., Залукина И.В., Конева Л.А., Бахарев В.П., Петров А.Ю. 2003. Экспресс метод оценки цвета таблеток. Химико-фармацевтический журнал, 37(5): 54-56.

Хабриев Р. У. 2005. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., Медицина, 207.

Carakostas M.C., Curry L.L., Boileau A.C., Brusick D.J. 2008. Overview: The history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in beverages. Food and Chemical Toxicology, 46: 1-10

Ghanshyam B. Dudhatra., Shailesh K. Mody, Madhavi M. Awale, Hitesh B. Patel, Chirag M. Modi, Avinash Kumar, Divyesh R. Kamani, Bhavesh N. Chauhan. 2012. A Comprehensive Review on Pharmacotherapeutics of Herbal Bioenhancers. ScientificWorldJournal, № 17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3458266/>

Goyal S. K. 2010. Stevia (Stevia rebaudiana) a bio-sweetener: a review. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 61(1): 1-10.

Grenby T. H. 1991. [Text] / T. H. Grenby; Department of Oral Medicine & Pathology, United Medical School, Guy's Hospital, International Dental Journal, 41(4): 217-24.

Jeppesen P.B. Gregersen S, Alstrup KK, Hermansen K. 2002. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. Phytomedicine. 9(1): 9-14.

Jeppesen B., Stig E., Rolfsen D. 2006. Can Stevioside in Combination with a Soy-Based Dietary Supplement Be a New Useful Treatment of Type 2 Diabetes. An In Vivo Study in the Diabetic Goto-Kakizaki Rat. The Review of Diabetic Studies, 3(4): 189-199.

Kinghorn A.D., Soejarto D.D. 2002. Discovery of terpenoid and phenolic sweeteners from plants. Pure Applied Chemistry, 74(7): 1169-1179.

Liu J.C., Kao P.K., Chan P., Hsu Y.H., Hou C.C., Lien G.S., Hsieh M.H., Chen Y.J., Cheng J.T. 2003. Mechanism of the antihypertensive effect of stevioside in anesthetized dogs. Pharmacology, 67(1): 14-20.

Mani Upreti. 2011. Solubility Enhancement of Steviol Glycosides and Characterization of Their Inclusion Complexes with Gamma International Journal of Molecular Sciences., 12(11): 7529-7553.

Rani Yogita. 2006. Tablets of stevia extract and processes for their preparation. Patent WO2006/072920 Int.Cl. A61K36/28. Available at: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2006072920>

Susan E. Swithers. 2013. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. Trends in Endocrinology & Metabolism., 3: 431-41

Tomita T, Sato N, Arai T, Shiraiishi H, Sato M, Takeuchi M, Kamio Y. 1997. Bactericidal activity of a fermented hot-water extract from Stevia rebaudiana Bertoni towards enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7 and other food-borne pathogenic bacteria. Microbiology and Immunology, 41(12): 1005-1009.

Literature

Val'ter M.B., O.L.Tyutenkov, N.A.Fillipin. 1982. Postadiynny kontrol' v proizvodstve tabletok. M., Meditsina, 86. (in Russian).

Vremennaya instruktsiya po provedeniyu rabot s tsel'yu opredeleniya srokov khraneniya lekarstvennykh sredstv na osnove metoda uskorennoy stareniya pri povyshennoy temperature MZ SSSR I-42-2-82. 1983. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200114789>. (in Russian).

Gavrilov A.S., Zalukina I.V., Koneva L.A., Bakharev V.P., Petrov A.Yu. 2003. Ekspress metod otsenki tsveta tabletok. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal, 37(5): 54-56. (in Russian).

Khabriev R. U. 2005. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. M., Meditsina, 207. (in Russian).

Carakostas M.C., Curry L.L., Boileau A.C., Brusick D.J. 2008. Overview: The history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in beverages. Food and Chemical Toxicology, 46: 1-10

Ghanshyam B. Dudhatra., Shailesh K. Mody, Madhavi M. Awale, Hitesh B. Patel, Chirag M. Modi, Avinash Kumar, Divyesh R. Kamani, Bhavesh N. Chauhan. 2012. A Comprehensive Review on Pharmacotherapeutics of Herbal Bioenhancers. ScientificWorldJournal, № 17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3458266/>

Goyal S. K. 2010. Stevia (Stevia rebaudiana) a bio-sweetener: a review. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 61(1): 1-10.

Grenby T. H. 1991. [Text] / T. H. Grenby; Department of Oral Medicine & Pathology, United Medical School, Guy's Hospital, International Dental Journal, 41(4): 217-24.

Jeppesen P.B. Gregersen S, Alstrup KK, Hermansen K. 2002. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. Phytomedicine. 9(1): 9-14.

Jeppesen B., Stig E., Rolfsen D. 2006. Can Stevioside in Combination with a Soy-Based Dietary Supplement Be a New Useful Treatment of Type 2 Diabetes. An In Vivo Study in the Diabetic Goto-Kakizaki Rat. The Review of Diabetic Studies, 3(4): 189-199.



Kinghorn A.D., Soejarto D.D. 2002. Discovery of terpenoid and phenolic sweeteners from plants. *Pure Applied Chemistry*, 74(7): 1169-1179.

Liu J.C., Kao P.K., Chan P., Hsu Y.H., Hou C.C., Lien G.S., Hsieh M.H., Chen Y.J., Cheng J.T. 2003. Mechanism of the antihypertensive effect of stevioside in anesthetized dogs. *Pharmacology*, 67(1): 14-20.

Mani Upreti. 2011. Solubility Enhancement of Steviol Glycosides and Characterization of Their Inclusion Complexes with Gamma International Journal of Molecular Sciences., 12(11): 7529-7553.

Rani Yogita. 2006. Tablets of stevia extract and processes for their preparation. Patent WO2006/072920 Int.Cl. A61K36/28. Available at: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2006072920>

Susan E. Swithers. 2013. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends in Endocrinology & Metabolism.*, 3: 431-41

Tomita T, Sato N, Arai T, Shiraishi H, Sato M, Takeuchi M, Kamio Y. 1997. Bactericidal activity of a fermented hot-water extract from *Stevia rebaudiana* Bertoni towards enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and other food-borne pathogenic bacteria. *Microbiology and Immunology*, 41(12): 1005-1009.