

РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ЛИСТЯ СТЕВІЇ У ВИГЛЯДІ ТАБЛЕТОК

Прилепа Ю.С., Тарасенко Г.В., Нікітіна О.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: chasluva1996@meta.ua

В роботі розглянуто можливість одержання лікувально-профілактичного засобу у вигляді таблеток на основі листя стевії – натурального низькокалорійного замітника цукру з широким спектром лікувально-профілактичних властивостей. Проведено маркетингові дослідження дієтичних добавок, що представлені на ринку України, до складу яких входять екстракти з листя стевії і які застосовуються для зниження ризику порушень вуглеводного обміну. Розроблено склад та технологію виробництва препарату на основі стевії листя у твердій лікарській формі, досліджено вплив допоміжних речовин на фізичні, технологічні та фармако-технологічні властивості одержаних таблеток.

Ключові слова: листя стевії, цукрозаамінник, таблетки, стевіозид.

DEVELOPMENT OF THE DRUGS ON THE BASIS OF FOLIUM STEVIA IN THE FORM OF THE TABLETS

Prylepa Y.S., Tarasenko H.V., Nikitina O.O.

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: chasluva1996@meta.ua

The article considers the possibility of obtaining a therapeutic and prophylactic agent in the form of tablets based on leaves of stevia - a natural low-calorie sugar substitute with a wide range of therapeutic and prophylactic properties. Marketing researches of dietary supplements presented in the Ukrainian market, which include extracts of stevia leaves and used to reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders, have been conducted. The composition and technology of the preparation of the preparation on the basis of stevia of leaves in the solid dosage form were developed, the influence of auxiliary substances on the physical, technological and pharmaco-technological properties of the obtained tablets was studied.

Keywords: folium stevia, sugar substitute, tablets, steviosid.

Ожиріння вважається однією з наймасштабніших проблем суспільної охорони здоров'я. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), він є у 2 млрд осіб. Крім того, ожиріння підвищує ризик розвитку цукрового діабету II типу і серцево-судинних захворювань. В США, на території якої проживає 314 млн. осіб надмірну вагу мають 66,3% населення, тобто майже 210 млн. осіб. Серед дорослого населення США число осіб з ожирінням зростає на 8% кожних 10 років. У європейських країнах надмірна вага зафіксована у більшості населення з середнім показником у 53,3%, а найбільш притаманне дане явище для мешканців Туреччини – 63,6%, найменше для Швейцарії – 44,3%, а в Україні показник відносної чисельності осіб в яких зафіксовано надмірну вагу становить 51,8%.

Відомо, що в кожній людині, яка має надлишкову вагу, наявний підвищений ризик виникнення таких захворювань, як цукровий діабет II типу, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертонія, остеоартрит, обструктивний синдром зупинки дихання уві сні та певні види онкологічної патології. Ожиріння є фактором ризику інфаркту міокарда та підвищеної смертності [2].

Дослідниками з Канадського університету Джорджа Манітоби (University of Manitoba's George) встановлено, що замітники цукру можуть бути причиною підвищення ризику розвитку ожиріння, високого артеріального тиску, цукрового діабету і серцево-судинних захворювань. Вчені зібрали і систематизували дані більш ніж 37 досліджень, в яких, в цілому взяли участь понад 400 тис. осіб протягом 10 років. Згідно з результатами їх досліджень, не довготривале споживання штучних підсолоджувачів не призводить до зменшення маси тіла, а довготривале щоденне застосування заміників цукру призводить до підвищення індексу маси тіла, спричинює ризик розвитку ожиріння, підвищення артеріального тиску, виникнення цукрового діабету, інсульту і серцево-судинних захворювань [8].

В останні роки рослинні препарати набувають все більшої популярності у фармакотерапії багатьох захворювань. Інтерес до застосування лікарських

рослин і лікарських препаратів, отриманих на їх основі, обумовлений тим, що при правильному дозуванні вони практично нешкідливі, нетоксичні та ефективні. Значні ресурси, доступність сировини і роблять рослинну сировину перспективним об'єктом дослідження з метою розробки нових лікарських засобів (ЛЗ) рослинного походження [5].

Цукровий діабет (ЦД) належить до числа найпоширеніших захворювань з неухильною тенденцією до зростання. За даними ВООЗ, частота його в середньому коливається від 1,5 до 3-4%, значно зростаючи в розвинутих країнах світу (до 5-6%). При цьому майже 90% припадає на хворих із ЦД 2 типу. Тепер у світі налічується близько 150 мільйонів хворих на діабет, в Україні кількість хворих на ЦД 2-го типу у 2016 р. становила близько 1 млн. 500 тис. осіб. Цукровий діабет 2-го типу – це порушенням метаболізму, для якого характерний високий рівень глюкози в крові за умови резистентності до інсуліну та відносної недостатності інсуліну. Дослідження фахівців свідчать, що понад 80% випадків цукрового діабету 2-го типу можна запобігти, змінивши спосіб життя, культуру харчування [6]. Для забезпечення дієтичного та діабетичного харчування хворих і людей групи ризику проводиться пошук натуральних діабетичних підсолоджувачів.

Серед рослин, які продукують солодкі речовини, значний інтерес становить стевія, листя якої містить низькокалорійні замінники цукру – стевіозид і ребаудіозиди. Лікувальна цінність стевіозиду полягає не тільки в можливості імітації смаку цукру, але і стимулюванні секреції інсуліну клітинами підшлункової залози при лікуванні цукрового діабету та інших порушень метаболізму вуглеводів. Стевія – натуральний низькокалорійний замінник цукру з широким спектром лікувально-профілактичних властивостей. Її використовують як гіпоглікемічний, антиканцерогенний, антиоксидантний, бактерицидний, противірусний, протизапальний та антигіпертензивний засіб.

Мета дослідження: розробити склад та технологію виробництва гіпоглікемічного препарату на основі порошку зі стевії листя у вигляді таблеток.

Провести дослідження основних технологічних властивостей таблеткової маси та фармако-технологічних властивостей одержаних таблеток.

Матеріали і методи дослідження.

Для розробки складу препарату було проведено огляд наукової літератури та аналіз результатів наукових досліджень. Визначення основних фізичних та технологічних властивостей таблеткової суміші, а також фармако-технологічні випробування одержаних модельних таблеток проводили за методами Державної фармакопеї України (ДФУ): «Розпадання таблеток і капсул» (2.9.1), «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» (2.9.5), «Насипний об'єм» (2.9.15), «Плинність» (2.9.16).

Результати дослідження.

Стевія медоносна (с. медова, с. листова) – *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Nemsley – багаторічна трав'яниста рослина з родини *Asteraceae*. Життєвою формою є кущ з високими опушеними стеблами (від 60 до 120 см). Листки розташовані супротивно, обернено ланцетоподібною форми. Квітки білі, зібрані в суцвіття кошик, насіння дрібне. У країнах помірного клімату стевія вирощується як однорічник. Рослина-ендемік і в дикому вигляді зустрічається лише в Парагваї та Південній Бразилії. Культивується в Парагваї, Японії, США, Ізраїлі, Південній Кореї, Індонезії, Таїланді, Аргентині, на півдні України [3].

Стевія, особливо її листя, містить унікальні речовини – ребаудіозид і стевіозиди – дитерпенові глікозиди, що складаються з глюкози, гомодисахариду софорози і стевіолу. Завдяки цим речовинам листки у 300 разів солодші за цукор [4, 7]. Стевія – натуральний низькокалорійний замінник цукру з широким спектром лікувально-профілактичних властивостей. Її використовують як гіпоглікемічний, антиканцерогенний, антиоксидантний, бактерицидний, протівірусний, протизапальний та антигіпертензивний засіб [9, 10].

Вміст дитерпенових глікозидів, які обумовлюють солодкий смак, складає: стевіозид (5-16%), ребаудіозид А (до 4%), ребаудіозиди С (до 1,4%) та

ділкозид А (до 1%). Крім того листя стевії містить флавоноїди (апігенін, нікотинову кислоту, лютеолін, кверцетин та ін.), амінокислоти, пектини, ефірні масла, а також мінеральні елементи, такі як Са, К, Р, Mg, Zn, Fe; органічні речовини; вітаміни групи С, Е, Р (рутин), бета-каротин.

На сьогодні на ринку України є препарати – дієтичні добавки, до складу яких входять екстракти з листя стевії і які рекомендовано до застосування для зниження ризику порушень вуглеводного обміну (табл. 1).

Таблиця 1. Дієтичні добавки з листя стевії для зниження ризику порушень вуглеводного обміну.

Назва препарату, фірма-виробник, країна	Форма	Склад	Рекомендації до застосування	Ціна, грн
1	2	3	4	5
FITOslastin, виробник Вертекс, Україна	Таблетки	1 таблетка 0,05 г: стевіозид - 0,025 г; кислота лимонна, кальцію стеарат, натрію гідрокарбонат, лактоза 70	Для хворих на цукровий діабет як природний підсолоджувач, замінник цукру	48
Wisdom Natural Стевия, США	Каплі	1 флакон 120 мл: вода очищена, органічний екст-ракт листя стевії, натуральні ароматизатори	Підсолоджувач, замінник цукру	681
Екстракт солодкий з листя стевії "Stevia+", ТОВ «Гудвіл-Інвест», Україна	Порошок	Пакетик 150 г: екстракт стевії, екстракт топінамбуру, мальтодекстрин	Підсолоджувач	98
Stevia Powder Extract "Natures Sunshine Products, Inc.", США	Порошок	Пакетик 36 г: екстракт з листя стевії - 24 мг; інулін (фруктоолігосахариди) - 280 мг	Замінник цукру	603
Стевія Ребаудіозид А 97, «Я Стевия», Росія	Порошок	Пакетик 20 г: ребаудіозид А-97 %.	Для хворих на цукровий діабет як природний рослинний підсолоджувач, замінник цукру	205
Екстракт стевії сухий, «СТЕВИЯСАН», Україна	Таблетки	Екстракт стевії сухий, ерітрол, олідекстроза.	Натуральний замінник цукру.	107

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
СТЕВИОЗИД STG 80 КРИСТАЛ, «Я Стевия», Росія	Порошок	Пакетик 50 г: стевіозид ферментативно оброблений	Для хворих на цукровий діабет як замінник цукру	170
Екстракт стевії густий, «СТЕВИЯСАН», Україна	Водна витяжка	Дитерпенові глікозиди - флаваноїди; - Вітаміни (А, Е, С, РР, групи В); - Різноманітні мікро- і макроелементи (залізо, кальцій, селен, калій, магній, хром, кремній, марганець, цинк, стронцій, кобальт); - Масла ефірні; - Пектин; - Полісахариди і амінокислоти; - Таніни	Натуральний безкалорійний підсолоджувач	165
Стевія фліп-топ підсолоджувач, Энджи, Україна	Таблетки № 200	Екстракт стевії, кислота винна, натрію гідрокарбонат, сорбітол, аспартам, лактоза, мальтодекстрин, кальцію стеарат, аеросил.	Підсолоджувач, хворим на цукровий діабет, особам із зайвою вагою і особам, що страждають порушенням реабсорбції нирок	87
Стевії листя ПрАТ Ліктрави м. Житомир, Україна	Стевії листя	Листя стевії	Рекомендується як натуральний підсолоджувач при порушеннях вуглеводного обміну. Сприяє зниженню вмісту холестерину, покращує функцію шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози.	35

Метою роботи було розробити склад та технологію виробництва таблеток на основі порошку з листя стевії методом прямого пресування. Як допоміжні речовини було обрано наступні речовини: в якості наповнювача таблетоза 80, в якості розпушувача низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза марок LH-11 та NBD-22 (виробництва Skin-Etsu Chemical Co., Ltd, офіційний партнер HARKE Pharma GmbH), аеросил – антифрикційна речовина. Висушені листя стевії

подрібнювали та просіювали крізь сита з діаметром пор 0,5 мм. Органолептичні та технологічні показники порошку листя стевії наведено в таблицях 2 і 3 відповідно.

Таблиця 2. Органолептичні показники порошку з листя стевії.

Показник	Характеристика
Зовнішній вигляд	Однорідний порошок без сторонніх домішок
Колір	Світлозелений або зелений
Смак	Солодкий
Запах	Слабкий, своєрідний
Механічні домішки	Не допускаються

Таблиця 3. Технологічні показники порошку з листя стевії.

Показник	Величина
Дисперсність (δ), мм	0,63
Насипний об'єм, см ³ /г	0,053
Плинність, г/с	15,81
Коефіцієнт поглинання	0,74
Ступінь набухання	0,654

Допоміжні речовини підбиралися з урахуванням ряду вимог: вони повинні забезпечити терапевтичну активність діючих речовин, їх високу біодоступність, приємний смак, необхідні параметри якості і стабільність лікарського засобу у процесі зберігання.

Компоненти запропонованого складу (табл. 4) змішували до одержання однорідної суміші впродовж 30 хвилин, після чого проводили пресування таблеток масою 0,4 г та діаметром 12 мм методом прямого пресування на лабораторному таблетувальному пресі НТМ-01 Е. Визначення технологічних показників одержаних таблеткових мас (фракційно-дисперсний склад, плинність), а також фармако-технологічні показники таблеток проводили відповідно до методик ДФУ [1].

Таблиця 4. Склад модельних зразків таблеток на основі стевії листя.

Компоненти	Склад №1		Склад №2	
	г/табл.	%	г/табл.	%
Стевія листя	0,340	85	0,340	85
Низькозаміщена гідрокси-пропілцелюлоза LH-11	0,028	7	0,008	2,0
Таблетоза	0,016	4	0,040	10
Низькозаміщена гідрокси-пропілцелюлоза NBD-22	0,010	2,5	0,006	1,5
Аеросил	0,006	1,5	0,006	1,5
Маса таблетки, г	0,4±0,02		0,4±0,02	

Визначення однорідності маси для одиниці дозованого лікарського засобу одержаних таблеток проводили відповідно до ДФУ (2.9.5) на аналітичних вагах Acculab SKU: ALC-110.4, а випробування на розпадання проводили відповідно до ДФУ (2.9.1) на приладі для визначення розпадання таблеток PharmaTest PTZ. Для одержаних модельних зразків проводили випробування на міцність таблеток на приладі VanKel Vк 200 hardness tester. Результати технологічних показників таблеткової маси та фізико-хімічні і технологічні показники модельних таблеток наведені в таблиці 5.

Таблиця 5. Результати технологічних показників таблеткової маси та фізико-хімічні і технологічні показники таблеток.

Показник	Склад №1	Склад №2
Насипний об'єм, см ³ /г	0,75±0,04	0,83±0,02
Плинність, г/с	6,4±0,4	8,1±0,2
Вологовміст, %	7,5±0,1	6,9±0,1
Середня маса 20 таблеток, г	0,3931	0,4042
Зовнішній вигляд	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, світло-зеленого кольору, з вкрапленням більш світлішого забарвлення	
Час розпадання, хв	5,5	4,7
Середня міцність таблетки, Н	10±1	16±1

В результаті проведених досліджень суміш для таблетування №2 виявила більш задовільні пресувальні характеристики. Плинність порошків є комплексною характеристикою, зумовленою дисперсністю і формою частинок, вологістю маси. Збільшення вмісту в складі №2 таблетози 80 до 10% призвело до покращення плинності таблеткової маси та одержанні таблеток з достатньою механічною міцністю. Як видно з таблиці 5 технологічні показники одержаних таблеток знаходяться в межах оптимальних значень, отже, вони можуть бути рекомендовані для подальших досліджень – встановлення норм якості та розробки параметрів стандартизації, а також розробки технологічної схеми одержання таблеток.

Висновки.

1. Проведеними дослідженнями запропоновано склади лікувально-профілактичного засобу на основі порошків з листя стевії у вигляді таблеток.

2. На підставі проведеного вивчення технологічних показників таблеткової маси та фармако-технологічних показників модельних таблеток доведено можливість одержання таблеток методом прямого пресування.

Список літератури.

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 409 с.
2. Зайва вага та ожиріння - соціальна епідемія XXI століття : [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://infolight.org.ua/maps/zayva-vaga-ta-ozhirinnya-socialna-epidemiya-xxi-stolittya>.

3. Морфолого-анатомічне дослідження листків стевії (*Stevia rebaudiana* (Bertoni) Hemsley) / Н. А. Гудзь, С. М. Марчишин, Л. М. Сіра, О. Л. Демидяк // Український біофармацевтичний журнал. – 2017. – № 4 (51). – С. 40-45.
4. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 3-тє вид., перероб. і доп. – К. : МОРІОН, 2016. – 1595 с.
5. Биологический энциклопедический словарь / Гл. ред. М. С. Гиляров. — 2-е изд., испр. — М.: Сов. энцикл., 1989. — 863 с.— ISBN 5-85270-002-9.
6. Латинская Америка: Энцикл. справ.: В 2 т./ Гл. ред. В. В. Вольский. — М.: Сов. энцикл., 1979-1982. Т. 1: А — К. — 1979. — 576 с., Т. 2: К — Я. — 1982. — 656 с.
7. Попова, Н. В. Лекарственные растения мировой флоры / Н. В. Попова, В. И. Литвиненко, А. С. Куцанян. — Х. : Діка плюс, 2016. — 405 с.
8. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) [Электронный ресурс]. — 2016. — Режим доступа до ресурсу: <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-razvitie-tehnologiy-v-diagnostike-lechenii-i-profilaktike>.
9. Стевия в лечении сахарного диабета // Когда ценишь здоровье : [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.steviasun.com.ua/stevia.html>.
10. De, S. Stevioside: technology, applications and health / S. De, S. Mondal, S. Banerjee. — Wiley, 2013. — 242 p. 99

Стаття надійшла до редакції в листопаді 2018 року.