

## Formularea și caracterizarea unor comprimate cu acțiune antioxidantă pe bază de extracte vegetale

### *Formulation and characterization of antioxidant tablets based on plant extracts*

**Ancuța Fița, Teodora Balaci, Dumitru Lupuleasa, Mircea Hîrjău,  
Emma Buduru, Anca Nicoară**

*Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Facultatea de Farmacie, București*

#### REZUMAT

Antioxidanții sunt molecule capabile să reducă sau să prevină oxidarea altor molecule răspunzătoare în organismul uman de producerea de radicali liberi. Acești radicali liberi declanșează un lanț de reacții chimice care au ca rezultat deteriorarea celulelor organismului.

Antioxidanții sunt folosiți, în mod obișnuit, ca ingrediente în suplimentele dietetice, cu scopul de a menține sănătatea organismului și de a preveni boli grave precum cancerul sau bolile vasculare coronariene.

Scopul acestui studiu a fost obținerea unei forme farmaceutice dozate pentru administrare orală conținând extracte uscate de: sâmburi de struguri (*Vitis vinifera*) și cimbru (*Thymus vulgaris*) alături de un alt antioxidant remarcabil, acidul ascorbic.

Inițial au fost obținute extractele vegetale uscate, după care acestea au fost asociate în anumite proporții cu vitamina C. Comprimatele au fost preparate prin comprimare directă, folosindu-se excipienți diluanți, lianți și dezagreganți caracteristici acestei metode, cum ar fi: Ludipress, Kollidon CL și stearat de magneziu. Comprimarea directă a devenit o metodă tot mai mult utilizată în industria farmaceutică, datorită numeroaselor avantaje pe care le prezintă.

Pentru caracterizarea comprimatelor preparate conform formulei propuse, au fost efectuate o serie de teste indicate de literatura de specialitate și de normele în vigoare: uniformitatea masei, rezistența mecanică, dezagrearea și friabilitatea.

Formula propusă a condus la obținerea unui preparat corespunzător din punct de vedere farmacotehnic.

#### INTRODUCERE

Multe produse cu acțiune antioxidantă sunt folosite ca suplimente dietetice, datorită proprietății lor de a bloca acțiunea radicalilor liberi, contribuind la prevenirea bolilor cardiace, cancerului, cataractei și a unor manifestări răspunzătoare de îmbătrânirea organismului.

Antioxidanții sunt micronutrienți care distrug sau neutralizează radicalii liberi, sunt substanțe capabile să contracareze efectele distructive ale oxidării.

Obiectivul acestui studiu l-a constituit formularea și prepararea unor comprimate cu extracte vegetale, uscate, de sâmburi de struguri, cimbru și vitamina C, asociindu-se astfel componente cu acțiune sinergică, cu rolul de a obține o puternică acțiune antioxidantă.

**Vitamina C**, cunoscută și sub denumirea de acid ascorbic, este o vitamină solubilă în apă. Spre deosebire de majoritatea mamiferelor, oamenii nu au capacitatea de a-și sintetiza propria vitamină C. De aceea, vitamina C se poate procura numai prin

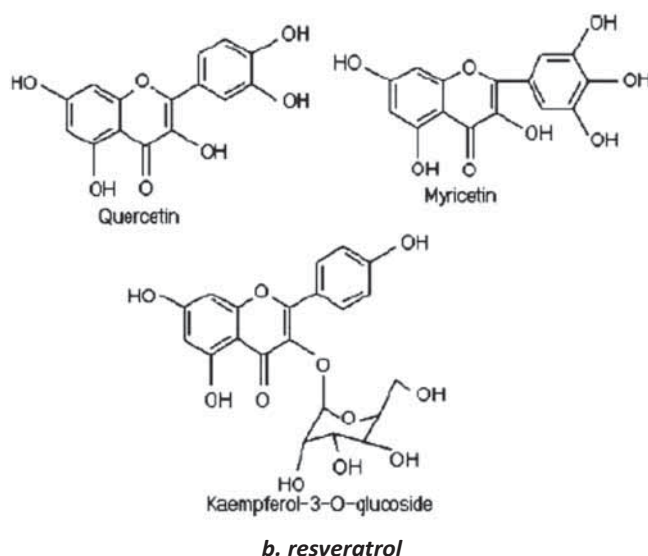
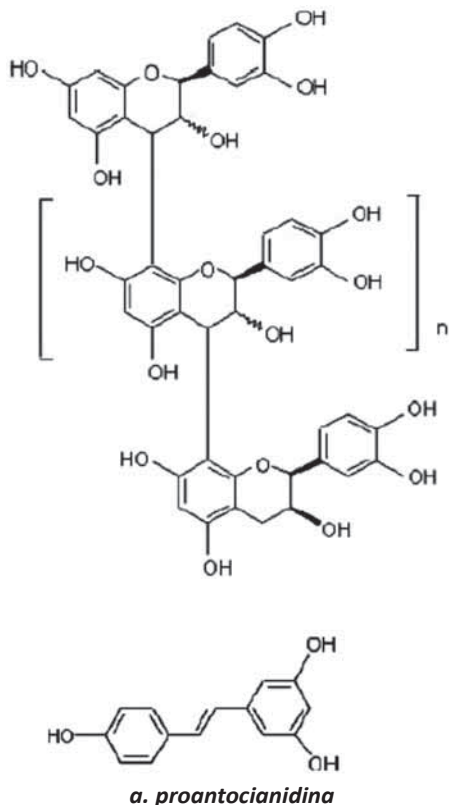
Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Drd. Ancuța Cătălina Fița, Disciplina de Tehnologie Farmaceutică și Biofarmacie, Facultatea de Farmacie, U.M.F. „Carol Davila”, Str. Traian Vuia, Nr. 6, Sector 2, Cod poștal 020956, București  
e-mail: ancuta\_fitza@yahoo.com

intermediul dietei. În organism, vitamina C îndeplinește numeroase roluri: este necesară pentru sinteza colagenului (component structural important al vaselor de sânge, tendoanelor, ligamentelor, oaselor), joacă rol important în sinteza neurotransmițătorului norepinefrina (adrenalina), participă la sinteza carnitinei, implicată în conversia energiei, este implicată în metabolizarea colesterolului la acizii biliari. Această vitamină este un foarte eficient antioxidant: chiar și în concentrații mici, poate proteja molecule indispensabile din organism, cum ar fi proteinele, lipidele, hidrații de carboni și acizii nucleici (AND, ARN) de daunele provocate de radicalii liberi și de speciile de oxigen reactive, care pot fi generate în timpul metabolismului normal sau în urma expunerii organismului la toxine și poluanți. Vitamina C este în măsură să regenereze și alți antioxidanți, cum ar fi vitamina E.

**Vița de vie (*Vitis vinifera*)** este o plantă originară din sudul Europei și Asia de Vest. Semințele de struguri și pielea conțin mai multe componente active, inclusiv flavonoide, polifenoli, antociani, proantocianidine, procianidine și derivatul de stilben, resveratrol.

Extractul de sămburi de struguri, în special, a fost raportat a poseda un spectru larg de efecte farmacologice și terapeutice, cum ar fi antioxidante, antiinflamatorii și activități antimicrobiene, antivirale, precum și având efecte cardioprotectoare, hepatoprotectoare, anticancerigene și neuroprotectoare.



**Figura 1. Structura chimică a proantocianidinei, resveratrolului și quercetinei**

S-a dovedit că extractele din sămburi de struguri, alături de componentele sale active, cum ar fi proantocianidina, resveratrol și quercetina sunt puternici antioxidanți.

Consumul de struguri și de suc de struguri are efecte benefice asupra organismului uman și în mod special asupra femeilor aflate la menopauză. Aceste rezultate arată că sămburii de struguri și componentele lor active ar trebui studiați mai în detaliu pentru dezvoltarea de agenți ce ar ajuta la tratarea bolilor cardiovasculare, gastro-intestinale și neurodegenerative (3).

**Cimbrul (*Thymus vulgaris*)** este cunoscut ca o plantă cu proprietăți culinare. Sub formă de ceai, extract, tinctură și ulei el și-a demonstrat și proprietățile medicinale. La nivelul tractului gastro-intestinal are acțiune antispastică, carminativă, colagogă și antihelmintică. Este antispastic, expectorant și stimulant la nivelul sistemului respirator, fiind benefic în tratamentul laringitelor, bronșitelor, tusei cu expectorație. Ca și celelalte plante cu un conținut ridicat de uleiuri volatile, cimbrul are puternice proprietăți antibacteriene și antifungice. Are și proprietăți hipotensive (sedative) și cardiotonice. Cimbrul are o concentrație mare de ulei volatil, principalul component fiind timolul și carvacrolul. Alte componente sunt glicozide, taninuri, flavonoide, saponine, acid cafeic, ursolic și oleanolic. Uleiurile volatile au acțiune antioxidantă (2).

Pentru a putea prelucra cele două plante sub formă de comprimate a fost necesară prepararea unor extracte uscate. Datorită faptului ca aceste extracte au componente ușor susceptibile la oxidare, uscarea lor a trebuit să se facă în vid.

Este cunoscut faptul că acidul ascorbic se degradează ușor în prezența umidității printr-un proces

de oxidare, cu colorare în brun, motiv pentru care aplicarea comprimării după granulare umedă este contraindicată. Particulele de acid ascorbic prezintă, datorită legăturilor slabe dintre particule, dezavantajul fragmentării apreciabile în cursul comprimării.

Pentru a se putea obține comprimate de calitate corespunzătoare s-a apelat la excipienți adecvați metodei de comprimare directă (1).

Comprimarea directă este un procedeu economic care necesită puține operații unitare de producție (amestecarea și comprimarea), presupune un echipament mai restrâns, costuri de producție mai scăzute, scurtarea timpului de lucru în comparație cu comprimarea în urma granularii umede. În plus, stabilitatea substanțelor active este superioară, datorită absenței umidității și a căldurii în timpul fabricării. Excipienții folosiți au fost:

- **Crospovidona** (sinonime: Kollidon, Povidonă cu legături încrucișate, Polivinilpirolidona, PVP, 1-vinil-2-pirolidonă homopolimer) este un homopolimer semisintetic de N-vinil-2-pirolidonă cu legături încrucișate;
- **Kollidon CL**, care are particulele poroase ce absorb rapid apa și generează o expansiune rapidă a volumului și o presiune hidrostatică înaltă, fiind cauza dezagregării comprimatului. Kollidon CL îndeplinește următoarele roluri: diluant, liant, dezagregant și agent de curgere;
- **Ludipress-ul**, un excipient cu rol de diluant-liant este constituit din granulate direct compresibile reprezentate de lactoza monohidrat; Ludipress este un produs co-procesat care conține 93%  $\alpha$ -lactoza monohidrat, 3,5% polivinilpirolidona (Kollidon 30) și 3,5% crospovidona (Kollidon CL).

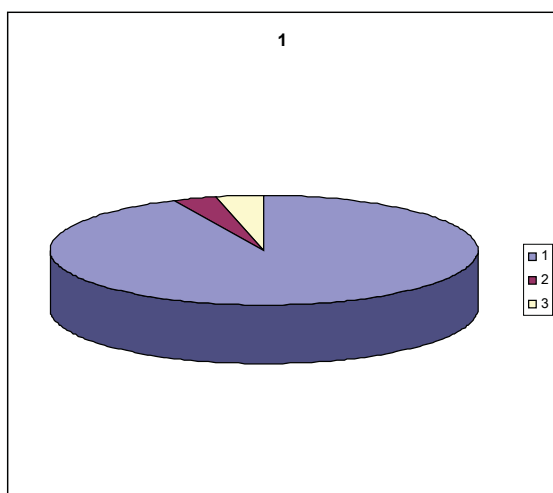


Figura 2. Compoziția procentuală a Ludipress-ului

1) 93% Lactoza (diluant); 2) 3,5% Kollidon 30 (liant);  
3) 3,5% Kollidon CL (dezagregant)

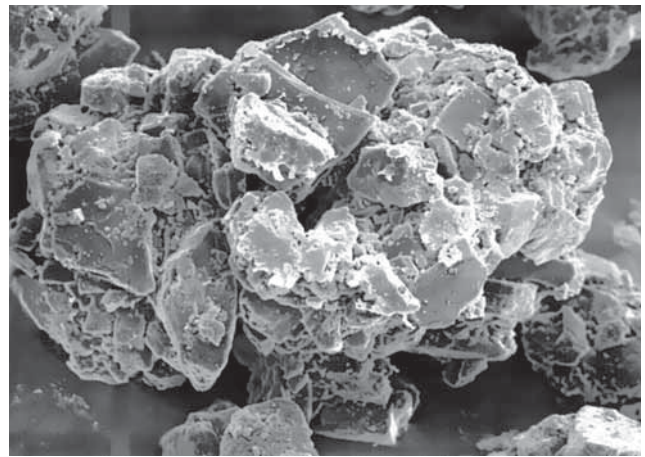


Figura 3. Structura particulelor de Ludipress

Lactoza acționează ca agent de curgere și diluant, Kollidon 30 ca liant cu proprietăți de legare superioare și Kollidon CL dezintegrant care asigură dezintegrarea și eliberarea rapidă a substanței active în contact cu apa.

Tabelul 1. Proprietățile pulberii de Ludipress

Parametri	Proprietăți	
	Ludipress	Ludipress LCE
Aspect	Pulbere albă	Pulbere albă
Curgere	Unghiul de repaus <30°	Unghiul de repaus <30°
Solubilitate	Parțial solubil în apă Parțial insolubil în etanol	Foarte solubil în apă Parțial insolubil în etanol
Densitate medie	0,50 ± 0,05	0,56 ± 0,06
Factorul Hausner		1,2 ± 0,1
Mărimea particulelor	≤ 63 μm: max. 15% ≤ 200 μm: 40-60% ≥ 400 μm: max. 10%	≤ 63 μm: max. 20% ≤ 200 μm: 40-65% ≥ 400 μm: max. 20%
Lactoza amorfă	Nu trebuie să fie detectată	Nu trebuie să fie detectată

Ludipress furnizează o serie de avantaje pentru dezvoltarea produselor:

- sistem 3 în 1 cu diluant, liant și dezintegrant;
- înmagazinarea mai multor materiale într-un singur component cu proprietăți superioare;
- reduce costurile de analiză;
- grad foarte scăzut de higroscopicitate;
- foarte bună curgere;
- fără separarea ingredientilor activi;
- tablete cu o bună duritate;
- tablete cu o friabilitate scăzută;
- tablete cu timp de dezintegrare scurt;
- tablete ce eliberează rapid substanța activă;

Stearatul de magneziu are importante proprietăți lubrifiante.

## MATERIALE ȘI METODE

Ca materiale s-au utilizat:

- Extract uscat de sămburi de struguri, pulbere;
- Extract uscat de cimbru, pulbere (preparat după metoda generală de obținere a extractelor lichide, transformat în extract moale și în final adus la consistența cerută prin uscare controlată, sub vid); (4)
- Acid ascorbic, pulbere; (5)
- Kollion CL (BASF, Germania);
- Ludipress (BASF, Germania);
- Stearat de magneziu

**Tabelul 2. Formularea comprimatelor cu acțiune antioxidantă**

COMPONENTE	mg/cpr.
Extract de sămburi de struguri	300
Extract de cimbru, pulbere	25
Acid ascorbic, pulbere	150
Kollidon CL	20
Ludipress	200
Stearat de magneziu	5
TOTAL	700

Componentele din formulă au fost pulverizate corespunzător, cernute prin sita cu diametrul interior al ochiurilor de 0,8 mm, amestecate și supuse comprimării directe cu o forță medie de 18 kN, utilizând o mașină rotativă de mare viteză echipată cu ponoane cu diametrul de 12 mm.

Comprimatele preparate au fost analizate imediat și după 6 luni, fiind supuse unor teste de control al calității, precum determinarea caracteristicilor organoleptice, uniformitatea masei, rezistența mecanică, friabilitatea, dezagregarea.

Echipamentul folosit pentru controlul calității a fost:

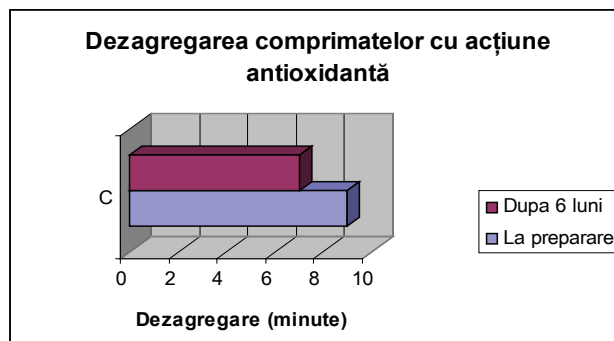
- pentru determinarea rezistenței mecanice: aparatul ERWEKA tip TBT și metoda descrisă în Eur. Ph. 5th edition; (7)
- pentru determinarea friabilității: aparatul tip – fibrilator VANKEL și metoda descrisă în Eur. Ph. 5th edition; (7)
- pentru determinarea timpului de dezagregare: aparatul Sotax DT3 și metoda A descrisă în Farmacopeea Română, Ediția a-X-a; (6)

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

S-au obținut comprimate cu greutatea medie de 700 mg, diametrul 12 mm, formă plană, de culoare alb-gălbuie. Rezistența mecanică a comprimatelor obținute este satisfăcătoare. Friabilitatea este foarte bună.

**Tabelul 3. Proprietățile comprimatelor**

Parametri	La preparare	După 6 luni
Masa	700 mg	700 mg
Diametru	12 mm	12 mm
Forma	plană	plană
Rezistența mecanică	50 N	48 N
Dezagregarea	9 minute	7 minute
Friabilitatea	0,10%	0,25 %



**Figura 3. Dezagregarea comprimatelor cu acțiune antioxidantă**

După 6 luni de conservare valorile parametrilor care caracterizează comprimatele au prezentat variații nesemnificative.

## CONCLUZII

Folosirea metodei de comprimare directă în cazul obținerii comprimatelor cu acțiune antioxidantă asigură stabilitatea principiilor active din extractele de sămburi de struguri și cimbru, precum și a vitaminei C. Totodată, a fost necesară folosirea unor excipienți, judicios aleși, direct compresibili, care să conserve acțiunea antioxidantă a substanțelor și care să conducă la comprimate cu o rezistență corespunzătoare.

Acțiunea antioxidantă a acestor comprimate se presupune a fi apreciabilă, deoarece acestea conțin substanțe antioxidante variate și în concentrație mare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Bolhuis GK, Chowhan ZT – Materials for direct compression. in: Alderbon G. and Nystrom C.(Eds), Pharmaceutical powder compaction technology, New York: Marcel Dekker Ink., 1996,419-500
2. Ciulei I, Grigorescu E, Stănescu U – Plante medicinale, fitochimie și fitofarmacie, volum2, Editura Medicală, București 1993, 165-168.
3. Salunkhe DK, Kadam SS – Handbook of Vegetable Science and Technology, 1998.
4. Saleh SI, Stamm A – Evaluation of some directly compressible ascorbic acid forms, S.T.P. Pharma
5. 1988; 4 (1): 10-14.
6. \*\*\* Farmacopeea Română. Ediția a X-a, București: Ed. Medicală, 1993
7. \*\*\* Pharmacopee Europeenne. 5e Edition, Editions du Conseil de l'Europe, 1997