

Dezvoltarea unor comprimate orale mucoadezive conținând complecși de incluziune ai unor ciclodextrine cu extracte de propolis bogate în crizol

DEVELOPMENT OF ORAL MUCOADHESIVE TABLETS CONTAINING INCLUSION COMPLEXES BETWEEN CHRYSINE-RICH PROPOLIS EXTRACTS AND SOME CYCLODEXTRINES

Georgeta Coneac¹, Carmen Gafițanu², Monica Crețan Stamate², Lavinia Vlaia¹, Daniel Hădărugă³, Ioana Olariu¹, Lenuța-Maria Miclea¹, Alina Hegheș¹

¹Disciplina Tehnologie farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

²Disciplina Tehnologie farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

³Departamentul Chimie aplicată și Ingineria compușilor organici și naturali, Facultatea de Chimie și Ingineria Mediului, Universitatea „Politehnica”, Timișoara

Rezumat

În prezent, propolisul este frecvent folosit în tratamentul local al anumitor afecțiuni localizate la nivelul cavității bucale, pentru acțiunile antibacteriană, anticarcinogenică și imunomodulatoare. Cu toate acestea, aplicațiile sale sunt limitate, pentru că este un material foarte puțin solubil, lipicios, gumos, de consistență rezinoasă, care are o biodisponibilitate orală scăzută și ridică probleme la comprimare.

Obiectivele acestei lucrări au fost următoarele: (1) obținerea, prin comprimare directă, a unor comprimate bucale mucoadezive pe bază de polimeri hidrofili și extracte de propolis bogate în crizol; (2) studiul influenței formei prelucrate din propolis (extract uscat de propolis, complex de incluziune al principiilor active din extractul fluid de propolis cu β -ciclodextrina, complex de incluziune al principiilor active din extractul fluid de propolis cu 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina) și a sortului, respectiv concentrației de Carbopol asupra caracteristicilor comprimatelor, în special capacitatea de adeziune și de îmbibare.

Au fost formulate și preparate 9 formulări (F1-F9) de comprimate orale mucoadezive conținând extract uscat de propolis și complecși de incluziune ai extractului fluid de propolis cu β -ciclodextrina și 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina. Conținutul de componentă activă din formularea acestor comprimate bucale bioadezive s-a stabilit astfel încât să fie echivalent, în ceea ce privește concentrația bioflavonoidelor exprimate în crizol, cu 50 mg

Adresa de corespondență:

Georgeta Coneac, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara
e-mail: gconeac@yahoo.com

propolis. Ca polimeri bioadezivi în formularea comprimatelor s-au utilizat Kollidon VA64, Carbopol 971PNF și Carbopol 981. Pentru fiecare dintre cele trei componente active s-au realizat câte trei formulări de comprimate, în care s-a menținut constantă concentrația de Kollidon VA 64 (15,2%), concentrația sorturilor de Carbopol (4%) și cea de stearat de magneziu (0,8%). Raportul Carbopol 971PNF/Carbopol 981 din formulări a fost următorul: 1:0 în formulările F1, F4 și F7; 0:1 în formulările F2, F5 și F8; 1:1 în F3, F6 și F9. Comprimatele orale mucoadezive s-au obținut prin comprimare directă și au fost evaluate în ceea ce privește uniformitatea masei, grosimea, diametrul, duritatea, friabilitatea, capacitatea de îmbibare și capacitatea de adeziune.

Rezultatele obținute au indicat o creștere capacității de adeziune a comprimatelor orale în prezența complexului de incluziune extract de propolis/ β -ciclodextrină și mai ales a complexului extract de propolis/2-hidroxiopropil- β -ciclodextrină. Acest efect a fost mai evident în cazul în care fiecare dintre complexii cu ciclodextrină s-a asociat cu Carbopol 971PNF.

În concluzie, formulările F7, F8 și F9 au prezentat cele mai bune caracteristici de adeziune și de îmbibare, fiind recomandate pentru prepararea comprimatelor orale mucoadezive cu complecși de incluziune ai unor ciclodextrine cu extracte de propolis bogate în crizol.

Cuvinte cheie: comprimate orale mucoadezive, complecși de incluziune, crizol, extracte de propolis, ciclodextrine

Abstract

Currently, propolis is frequently used as antibacterial, anticarcinogenic and immunostimulating product, in the local treatment of some diseases in the oral cavity. However, his applications are limited because it is a very slightly hydrosoluble, sticky, gummy, resinous material which has a low oral biodisponibility and raise up difficulties at tablet preparation.

The aims of this paper were as follows: (1) to obtain oral mucoadhesive tablets based on hydrophilic polymers and chrysine-rich propolis extracts, by direct compression; (2) to study the influence of the processed propolis forms (dry extract, inclusion complexes of active principles from propolis fluid extract with β -cyclodextrin and 2-hydroxiopropyl- β -cyclodextrin respectively) and of the Carbopol type and its concentration on tablets characteristics, in particular the adhesion and swelling capacity.

There were formulated and prepared 9 formulations (F1-F9) of oral mucoadhesive tablets containing propolis dry extract and propolis fluid extract/ β -cyclodextrin and propolis fluid extract/2-hydroxiopropyl- β -cyclodextrin inclusion complexes; these active ingredients were used in a quantity equivalent to chrysine content of 50 mg propolis. All formulations were obtained using Kollidon VA64, Carbopol 971PNF and Carbopol 981 as bioadhesive polymers. For each of the three active ingredients there have been obtained three formulations by keeping constant the Carbopol, Kollidon VA64 and magnesium stearate concentration (4%, 15,2% and 0,8% respectively). The ratio of Carbopol 971PNF/Carbopol 981 was as following: F1, F4 and F7 (1:0); F2, F5 and F8 (0:1); F3, F6 and F9 (1:1). The oral mucoadhesive tablets were evaluated according to: weight uniformity, thickness, diameter, hardness, friability, swelling behaviour and adhesion capacity.

The results showed that the propolis fluid extract/ β -cyclodextrin and mostly propolis fluid extract/2-hydroxiopropyl- β -cyclodextrin inclusion complex enhanced the adhesive capacity of tablets. Concerning the influence of bioadhesives polymers, only the association of cyclodextrins with Carbopol 971PNF determined the same effect mentioned above.

Based on the results, it can be concluded that the F7, F8 and F9 formulas exhibit the best adhesion and swelling characteristics, being recommended for the preparation of oral mucoadhesive tablets containing inclusion complexes between chrysine-rich propolis extracts and some cyclodextrines.

Key words: oral mucoadhesive tablets, inclusion complexes, chrysine, propolis extracts, cyclodextrine

INTRODUCERE

În prezent, propolisul este frecvent folosit, sub formă de comprimate pentru supt, în tratamentul local al anumitor afecțiuni localizate la nivelul cavității bucale,

având efecte antibacteriene, anticarcinogenice și imunomodulatoare (1-6). Cu toate acestea, aplicațiile sale sunt limitate, pentru că este un material foarte puțin solubil, lipicios, gumos, de consistență rezinoasă,

care are o biodisponibilitate orală scăzută și ridică probleme la comprimare.

Un contact prelungit al comprimatelor cu mucoasa bucală și mărirea hidrosolubilității componentelor active ale propolisului sunt factori care permit realizarea unor concentrații locale mari ale acestor componente la nivel bucal, reprezentând potențiale modalități de îmbunătățire a biodisponibilității bucofaringiene a propolisului.

În condițiile fiziologice de la nivelul cavității bucale, comprimatele bucale bioadezive constituie o formă farmaceutică de elecție în cazul propolisului, datorită avantajelor pe care le oferă (7).

Carbopolii, numiți și carbomeri, sunt polimeri reticulați ai acidului acrilic, frecvent utilizați ca excipienți în formularea comprimatelor bucale mucoadezive, deoarece au proprietăți biomucoadezive excelente și permit obținerea acestei forme farmaceutice prin tehnologiile convenționale (comprimare directă sau comprimare după granulare umedă) (8).

Ciclodextrinele sunt oligozaharide ciclice, cu structură toroidală, care, în mediu lichid sau eventual solid, pot forma complecși de incluziune solubili și relativ stabili cu numeroase substanțe medicamentoase greu solubile în apă. Cele mai importante avantaje ale complecșilor substanțelor active cu ciclodextrinele sunt:

(a) eliberarea controlată și protejarea principiilor active medicamentoase față de diferite procese (oxidare, transformări induse de radiațiile luminoase, descompunere termică, pierderi prin volatilizare sau sublimare în timpul stocării); (b) mascarea sau diminuarea gustului și mirosului neplăcut sau a higroscopicității substanței medicamentoase; (c) obținerea unor compoziții stabile, standardizabile, dozarea și manipularea ușoară a pulberilor, reducerea costurilor de ambalare și stocare, diminuarea costurilor de producție (9).

Obiectivele acestei lucrări au fost următoarele:

(1) obținerea, prin comprimare directă, a unor comprimate bucale mucoadezive pe bază de polimeri hidrofilii și extracte de propolis bogate în crizol; (2) studiul influenței formei prelucrate din propolis (extract uscat de propolis, complex de incluziune al principiilor active din extractul fluid de propolis cu β -ciclodextrina, complex de incluziune al principiilor active din extractul fluid de propolis cu 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina) și a sortului, respectiv concentrației de Carbopol asupra caracteristicilor comprimatelor, în special capacitatea de adeziune și de îmbibare.

Au fost formulate și preparate 9 formulări (F1-F9) de comprimate orale mucoadezive conținând extract uscat de propolis și complecși de incluziune ai extractului fluid de propolis cu β -ciclodextrina și 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina. Conținutul de componentă activă din formularea acestor comprimate bucale bioadezive s-a stabilit astfel încât să fie echivalent, în ceea ce privește concentrația bioflavonoidelor exprimate în crizol, cu 50 mg propolis. Ca polimeri bioadezivi în formularea comprimatelor s-au utilizat Kollidon VA64, Carbopol 971PNF și Carbopol 981. Pentru fiecare dintre cele trei componente active s-au realizat câte trei formulări de comprimate, în care s-a menținut constantă concentrația de Kollidon VA 64 (15,2%), concentrația sorturilor de Carbopol (4%) și cea de stearat de magneziu (0,8%). Raportul Carbopol 971PNF/Carbopol 981 din formulări a fost următorul: 1:0 în formulările F1, F4 și F7; 0:1 în formulările F2, F5 și F8; 1:1 în F3, F6 și F9. Comprimatele orale mucoadezive s-au obținut prin comprimare directă și au fost evaluate în ceea ce privește uniformitatea masei, grosimea, diametrul, duritatea, friabilitatea, capacitatea de îmbibare și capacitatea de adeziune.

MATERIALE ȘI METODE

Materiale

Ca și componente active s-au folosit: extract uscat de propolis (cod EP2_60); complex de incluziune extract fluid de propolis P2 în etanol 60% cu β -ciclodextrina (cod P2_bCD); complex de incluziune extract fluid de propolis P2 în etanol 60% cu 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (cod P2_HPbCD). Excipienții utilizați au fost: *Kollidon VA 64* (BASF, Germania); *Carbopol 971P NF*, *Carbopol 981* (Noveon Inc.); *Sorbitol* (Neosorb, Signet-Roquette); *Stearat de magneziu* (Undesa-Union Derivan S.A., Spania).

Toate substanțele folosite au fost de uz farmaceutic.

Metode

Prepararea comprimatelor bucale bioadezive cu propolis

Amestecurile de pulberi formulate (Tabelul 1) și caracterizate din punct de vedere granulometric, după cântărire, cernere și amestecare/omogenizare au fost comprimate direct pentru obținerea celor 9 formulări de comprimate.

Amestecul de pulberi s-a introdus în pâlnia mașinii de comprimat cu excentric Korsch EK0 monopost, cu două matrițe (utilizând poansoane cu diametrul de 9 mm și fețe plane) și, prin încercări succesive, s-a reglat masa comprimatului, care s-a dorit a fi aproximativ 0,250 g. În continuare, s-au obținut, prin comprimare directă,

Tabelul 1. Compoziția formulărilor de comprimate bucale bioadezive studiate

Componente	Cantitatea (în mg și %)								
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Extract uscat EP2_60	157	157	157	-	-	-	-	-	-
	62,8	62,8	62,8	-	-	-	-	-	-
Complex P2_bCD	-	-	-	88	88	88	-	-	-
	-	-	-	35,2	35,2	35,2	-	-	-
Complex P2_HPbCD	-	-	-	-	-	-	119	119	119
	-	-	-	-	-	-	47,6	47,6	47,6
Kollidon VA 64	38	38	38	38	38	38	38	38	38
	15,2	15,2	15,2	15,2	15,2	15,2	15,2	15,2	15,2
Carbopol 971 P NF	10	-	5	10	-	5	10	-	5
	4	-	2	4	-	2	4	-	2
Carbopol 981	-	10	5	-	10	5	-	10	5
	-	4	2	-	4	2	-	4	2
Sorbitol	43	43	43	112	112	112	81	81	81
	17,2	17,2	17,2	44,8	44,8	44,8	32,4	32,4	32,4
Stearat de magneziu	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Total/comprimat (mg)	250	250	250	250	250	250	250	250	250

aplicând o presiune de comprimare de 8-10kN, nouă serii de câte 100 comprimate.

Comprimatele bucale bioadezive obținute din cele nouă formulări au fost evaluate prin următoarele teste:

Determinarea uniformității masei comprimatelor s-a efectuat conform prevederilor F.R. X, Supliment 2004, pe 20 de comprimate care s-au cântărit individual, cu ajutorul unei balanțe electronice de precizie model WPS 200 (firma Partner) (10).

Determinarea caracterelor dimensionale (diametru și grosime) s-a făcut automat, folosind un dispozitiv modern al firmei Pharma Test (PTB 311E).

pH-ul s-a determinat potențimetric, conform F.R., cu ajutorul unui pH-metru portabil Sension, model 51935-00 (firma Hach) (7).

Determinarea rezistenței mecanice a comprimatelor s-a efectuat pe câte 10 comprimate din fiecare formulare, cu ajutorul aparatului PTB 311E, folosit și pentru determinarea diametrului și grosimii. După măsurarea grosimii, comprimatele din aparat au fost aduse, în mod automat, în poziție orizontală în scopul măsurării diametrului și a rezistenței mecanice.

Determinarea friabilității s-a efectuat pe 20 de comprimate pentru fiecare formulare. Comprimatele au fost plasate pe sita nr. 1000, s-a eliminat praful de pe suprafața lor cu aer sub presiune, apoi s-au scos de pe sită, s-au cântărit exact și s-au introdus în toba friabilatorului. După supunerea comprimatelor la rostogolire în toba friabilatorului timp de 4 minute (100

rotații), tabletele care nu au fost rupte, crăpate sau sparte, s-au cântărit.

Friabilitatea s-a exprimat ca fiind procentul de masă pierdută față de masa inițială a comprimatelor (8, 11-13). Testul s-a efectuat o dată pentru fiecare formulare.

Determinarea capacității de îmbibare s-a efectuat pe 5 comprimate pentru fiecare formulare, folosind aparatul de testare a dizolvării comprimatelor.

Comprimatele, cântărite în prealabil, au fost plasate în coșuleț, apoi acesta s-a imersat în 500 ml soluție tampon fosfat cu pH = 6,8, la 37°C, sub o ușoară agitare (10 rpm). La intervale determinate de timp (5, 10, 15, 20, 25, 30 min), comprimatele au fost scoase din mediul de îmbibare, tamponate ușor cu hârtie absorbantă pentru îndepărtarea excesului de lichid și apoi au fost cântărite din nou. Prin diferență s-a calculat masa comprimatului la fiecare timp de determinare. Cantitățile de apă absorbite de comprimate, exprimate ca fracțiuni din masa inițială a comprimatului (F), au fost calculate cu ajutorul formulei:

$$F = \left[\frac{W_t - W_0}{W_0} \right] \times 100$$

în care W_t este masa comprimatului la un timp oarecare de îmbibare, t , iar W_0 reprezintă masa inițială a comprimatului.

Determinarea capacității de adeziune a comprimatelor s-a efectuat cu ajutorul unui dispozitiv experimental prevăzut cu o balanță analitică mecanică model WA-21

(Polskie Zakłady Mechaniki Precyzyjnej, Polonia), adaptată pentru evaluarea capacității de adeziune a comprimatelor. Timpul de îmbibare a comprimatelor a fost de 10, 20 și 30 minute, folosind soluție tampon fosfat pH = 6,8. S-a notat greutatea care determină detașarea cilindrului acoperit cu membrană și s-a evaluat forța care a determinat detașarea comprimatului de membrană, conform ecuației:

$$F = m \cdot g$$

în care F este forța de detașare (exprimată în N), m reprezintă greutatea maximă care determină detașarea (exprimată în kg), iar g este accelerația gravitațională ($m \cdot s^{-2}$).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Examenul caracterelor macroscopice (aspect, gust, miros, culoare) a evidențiat forma de discuri și aspectul uniform al comprimatelor, suprafața plană și margini intacte; gust dulce aromat; miros caracteristic (de propolis); culoare galben pai și pigmentări de culoare galben-brun, omogen repartizate în masă.

Determinarea uniformității masei comprimatelor

Rezultatele obținute în urma evaluării uniformității masei sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Masa medie a comprimatelor obținute

Formularia	Masa medie (mg)	Abaterea procentuală față de masa medie
F1	248,5	±1,50
F2	249,8	±1,49
F3	245,0	±1,52
F4	241,0	±1,54
F5	236,2	±1,57
F6	234,0	±1,59
F7	235,2	±1,58
F8	244,6	±1,52
F9	249,1	±1,49

Se observă că abaterea procentuală față de masa medie a variat între ± 1,49 și ± 1,59, comprimatele bucale bioadezive studiate corespunzând prevederilor oficiale referitoare la uniformitatea masei.

Determinarea caracterelor dimensionale (diametru și grosime)

Valorile medii ale celor doi parametri dimensionali (diametru și grosime) ai comprimatelor evaluate sunt indicate în Tabelul 3.

Comparând grosimea medie a comprimatelor analizate pentru cele 9 formulări, se observă că în cazul formulărilor conținând complecși de incluziune ai ciclodextrinelor (F4-F9), valorile acestui parametru au fost mai mici decât în cazul formulărilor cu extract uscat

Tabelul 3. Caracterile dimensionale și farmacotehnice ale comprimatelor studiate

Formularia	Diametrul mediu (mm)	Grosimea medie (mm)	Rezistența mecanică medie (N)	Friabilitatea %
F1	9,03	4,45	130,4	1,0
F2	9,02	4,23	127,5	1,0
F3	9,03	4,16	20,9	0,8
F4	8,99	4,05	14,1	1,0
F5	8,99	4,04	12,4	1,0
F6	9,00	4,05	40,9	0,5
F7	9,00	4,07	16,7	1,0
F8	9,00	4,14	20,9	0,3
F9	9,01	4,06	98,1	1,0

de propolis, evidențiind efectul favorabil al ciclodextrinelor asupra compresibilității amestecurilor de pulberi respective.

Determinarea pH-ului comprimatelor bucale bioadezive a condus la observația că valorile acestui parametru se încadrează în normativele în vigoare, fiind în limitele pH-ului fiziologic (5,8-7,6).

Determinarea rezistenței mecanice a comprimatelor

Influența unor variabile de formulare (sortul de carbomer, prezența ciclodextrinelor) asupra grosimii și rezistenței mecanice a comprimatelor studiate este redată în Fig. 1.

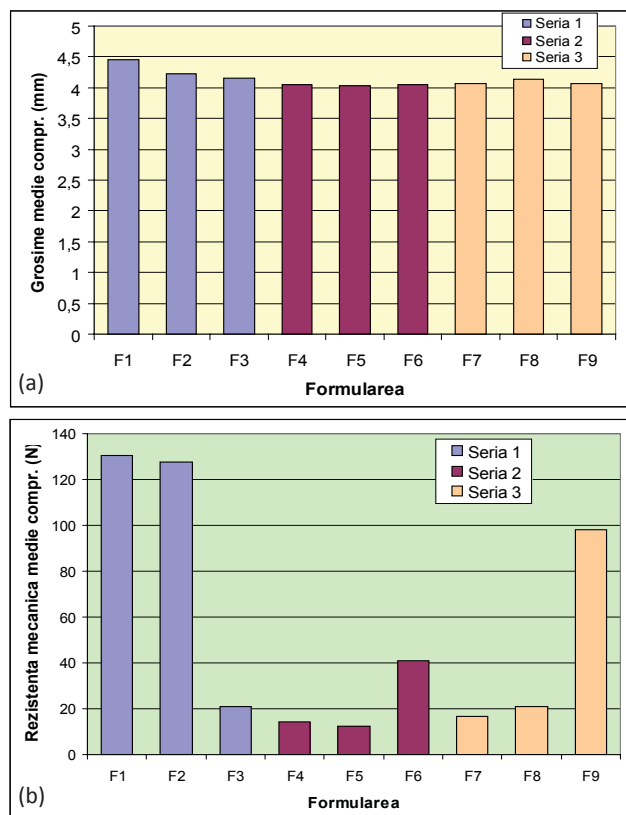


Figura 1. Variația grosimii (a) și rezistenței mecanice (b) a comprimatelor bucale bioadezive studiate în funcție de variabilele de formulare.

Conform testelor de duritate se observă că în fiecare serie avem câte o formulare cu rezistența mecanică superioară.

În cazul formulărilor seriei 1, conținând ca și componentă activă extract uscat de propolis, se constată că prezența Carbopolului 971 P NF (formularea F1) sau a Carbopolului 981 (formularea F2) conduce la comprimate cu o rezistență mecanică mare; în schimb, asocierea celor doi carbomeri în aceeași formulare (F3) determină o scădere semnificativă a rezistenței mecanice. În seria 2 de formulări, conținând ca și componentă activă complexul ciclodextrinic P2_bCD, asocierea celor doi carbomeri conduce la comprimate cu rezistență mecanică superioară celei corespunzătoare formulărilor preparate cu un singur sort de Carbopol (F4 și F5), pentru care valorile acestui parametru au fost foarte apropiate. Formulările seriei 3, conținând complexul ciclodextrinic P2_HPbCD, s-au comportat în mod asemănător celor din seria 2, deși valorile rezistenței mecanice au fost ușor mai crescute.

Din analiza comparativă a celor 3 serii, se observă că dintre formulările conținând un singur carbomer, cele pe bază de extract uscat de propolis (F1 și F2) au prezentat cele mai mari valori ale rezistenței mecanice, în timp ce valorile acestui parametru pentru formulările pe bază de complex ciclodextrinic P2_HPbCD (F7 și F8) și P2_bCD (F4 și F5) au reprezentat doar 15%, respectiv 10% din primele. În cazul asocierii celor doi carbomeri, rezistența mecanică a formulărilor din serii a variat în ordinea $F9 > F6 > F3$, fapt ce poate fi datorat prezenței ciclodextrinelor în formulări.

Determinarea friabilității

Rezultatele testului de friabilitate efectuat pentru cele 9 formulări sunt prezentate în tabelul III și evidențiază următoarele aspecte: (1) rezistența la abraziune nu depinde în mod special de componența formulării, ci mai degrabă de dimensiunea cristalelor fiecărei pulberi luate în lucru; (2) diferența de cristalinitate determină creșterea friabilității astfel conținutul de pulberi foarte fine, cum sunt cele de carbopol determină o îmbunătățire a friabilității, fapt observat în cazul formulărilor cu conținut crescut de pulberi fine (F3, F6 și F8); (3) prezența extractului uscat de propolis și a complexelor ciclodextrinice P2_bCD și P2_HPbCD alături de cei doi carbopoli determină o îmbunătățire a rezistenței la friabilitate a comprimatelor cazul formulărilor F3 și F6; (4) prezența alături de cei doi carbopoli a complexului ciclodextrinic P2_HPbCD determină o friabilitate crescută a comprimatelor; (5) în toate cazurile, friabilitatea nu depășește limita maximă admisă (1%), indicând o rezistență satisfăcătoare a comprimatelor analizate.

Determinarea capacității de îmbibare

Variația și evoluția factorului de îmbibare în funcție de timp sunt reprezentate grafic în Fig. 2.

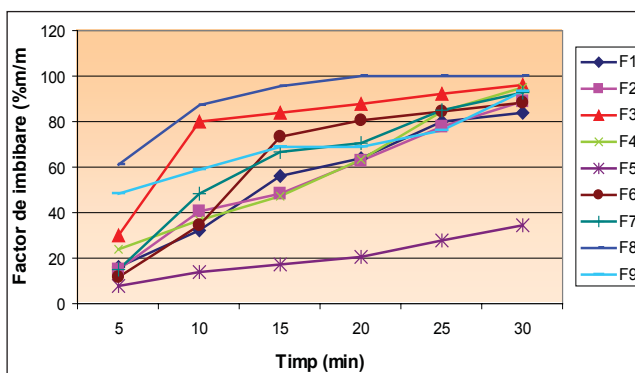


Figura 2. Variația factorului de îmbibare în timp

Deoarece la testele preliminare, îmbibarea cea mai importantă s-a înregistrat în prima jumătate de oră, acest interval de timp a fost ales pentru testare, iar măsurătorile au fost efectuate cu o frecvență de 5 minute.

Analiza valorilor factorului de îmbibare pentru comprimatele cu extract uscat de propolis permite evaluarea influenței carbomerilor asupra acestui parametru, astfel: cea mai bună îmbibare o prezintă formularea F3, în care cei doi polimeri hidrofilii sunt asociați, în timp ce formularea F2 a prezentat cel mai mic factor de îmbibare, datorită prezenței Carbopolului 981. Toate cele 3 formulări au absorbit o cantitate mare de apă în primele 20 minute, timp în care are loc hidratarea totală a polimerilor prin pătrunderea apei în spațiile interstițiale dintre particule, iar ulterior s-a înregistrat o creștere mai lentă a masei comprimatelor.

Spre deosebire de comprimatele cu extract de propolis, în formulările cu concentrații mari de complecși de incluziune cu ciclodextrine (F4-F9), acțiunea carbomerilor asupra capacității de îmbibare s-a diminuat, influență decisivă având ciclodextrinele. Astfel, în seria formulărilor cu complex P2_bCD, se constată că β -ciclodextrina determină scăderea factorului de îmbibare, însă asocierea complexului cu carbopol 971 P NF (F4 și F6) mărește hidrofilia comprimatelor, chiar și în prezența Carbopolului 981 (F6). În cazul formulării F6, comprimatele au absorbit o cantitate mare de apă în primele 15 min, apoi creșterea masei a fost mult mai lentă. Formularea F4 a prezentat o creștere exponențială a masei în timp, fiind caracterizată de o îmbibare progresivă, în timp ce factorul de îmbibare al formulării F5 a variat aproape liniar. În seria formulărilor cu complex P2_HPbCD, s-au înregistrat valori mai mari ale factorului de îmbibare decât cele obținute pentru primele două serii, fiind evidentă influența 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrinei,

manifestată prin creșterea hidrofiliei comprimatelor. Formulările F7 și F9 au prezentat în timp o creștere exponențială a masei, datorită îmbibării progresive. Spre deosebire de acestea, formularea F8 a absorbit o cantitate mare de apă în primele 20 min, după care masa comprimatelor s-a menținut constantă.

Capacitatea de îmbibare cea mai bună s-a înregistrat pentru formularea F8, conținând complexul P2_HPbCD, iar cea mai slabă în cazul formulării F5 cu complex P2_bCD.

Determinarea capacității de adeziune a comprimatelor

În Fig. 3 este redată, sub formă de histograme, variația capacității de adeziune *in vitro* a formulărilor de comprimate bucale bioadezive studiate, reflectată de valorile forței de detașare *in vitro*.

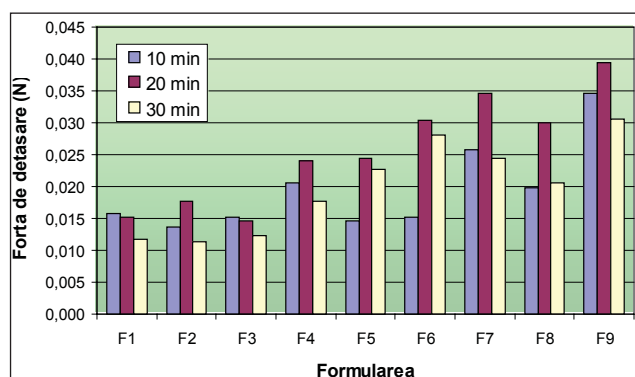


Figura 3. Influența formulării și a timpului de hidratare asupra forței de detașare *in vitro* în formulările de comprimate bucale bioadezive analizate

Din analiza valorilor forței de detașare obținute în primele 10 minute pentru comprimatele testate, se observă diferențe datorate variabilelor de formulare, astfel:

- formulările din prima serie (F1, F2 și F3) au prezentat, în general, o capacitate de adeziune slabă, însă ușor mai crescută în cazul formulării F1, care conține Carbopol 971 P NF; de asemenea, se constată că asocierea celor doi carbomeri (formularia F3) nu îmbunătățește bioadezivitatea comprimatelor cu extract uscat de propolis;
- în seria formulărilor conținând complexul P2_bCD, s-a observat o capacitate de adeziune mai mare decât a comprimatelor din seria precedentă numai în cazul formulării F4, în care este prezent Carbopolul 971 P NF; celelalte formulări ale acestei serii (F5 și F6) au prezentat valori ale forței de detașare apropiate de cele ale formulărilor omoloage din prima serie (F2 și F3). Aceste rezultate evidențiază faptul că β -ciclodextrina mărește capacitatea de adeziune doar în asociere cu Carbopolul 971 P NF (formularia F4 comparativ cu

F1), deoarece în cazul asocierii cu Carbopol 981 (formulările F5 și F6), efectul său este diminuat de prezența acestui sort de carbomer, care scade bioadezivitatea comprimatelor.

- pentru comprimatele seriei 3, mai hidrofile datorită prezenței 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrinei în concentrație crescută, valorile forței de detașare au fost mai mari decât pentru celelalte două serii, cu excepția formulării F8, în compoziția căreia intră Carbopolul 981.

Forța de detașare a crescut cu creșterea timpului de îmbibare de la 10 minute la 20 de minute în toate formulările, un efect mai evident observându-se la formulările F9 și F7 care conțin complexul P2_HPbCD alături de Carbopolul 971. Prelungirea timpului de îmbibare la 30 de minute a avut ca rezultat reducerea capacității de adeziune *in vitro* la toate formulările.

CONCLUZII

Pe baza rezultatelor obținute în urma controlului calității comprimatelor bucale bioadezive se pot trasa următoarele concluzii:

- comprimatele bucale bioadezive obținute au prezentat caractere macroscopice (aspect, gust, miros, culoare) și dimensionale (diametru și grosime) corespunzătoare;
- masa medie, abaterea masei individuale și pH-ul comprimatelor bucale bioadezive obținute conform celor nouă formulări se încadrează în normativele aflate în vigoare;
- rezistența mecanică a comprimatelor a prezentat valori medii și mici, cu diferențe datorate, în principal, componentei active și sortului de carbopol din formulare; astfel, rezistența mecanică a formulărilor pe bază de Carbopol 971 sau Carbopol 981, conținând extract uscat de propolis a fost cea mai mare, iar comprimatele conținând complecși de incluziune și cei doi carbomeri asociați au prezentat rezistențele mecanice cele mai mari din seria respectivă (seria 2 și 3), dar de două ori mai mici decât comprimatele din prima serie.
- în toate cazurile, friabilitatea s-a încadrat în limitele impuse de normativele în vigoare, cele mai bune rezultate obținându-se pentru formulările F3, F6 și F8.
- capacitatea de îmbibare cea mai bună s-a înregistrat pentru formularea F8, conținând complexul P2_HPbCD, iar cea mai slabă în cazul formulării F5 cu complex P2_bCD.
- capacitatea de adeziune a comprimatelor analizate a crescut cu creșterea timpului de îmbibare de la 10 minute la 20 de minute pentru toate formulările; acest efect a fost mai evident în cazul formulărilor F9 și F7, care conțin complexul P2_HPbCD alături de Carbopolul 971 PNF.

Bibliografie

1. **Kosalek I., Pepeljnjak S., Bakmaz M., Vladimir – Knezevic S.** Flavonoid analysis and antimicrobial activity of commercially available propolis products. *Acta Pharm.* 2005; 55: 423-430.
2. **Koru O., Toksoy F., Acikel C.H., Tunca Y.M., Baysallar M., Guclu A.U. et al.** In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe.* 2007; 13:140-145.
3. **Mohammadzadeh S., Shariatpanahi M., Hamed M., Ahmadkhaniha R., Samadi N., Ostad S.N.** Chemical composition, oral toxicity and antimicrobial activity of Iranian propolis. *Food Chemistry.* 2007; 103(4): 1097-1103.
4. **Da Silva J.F.M., De Souza M.C., Matta S.R., De Andrade M.R., Vidal F.V.N.** Correlation analysis between phenolic levels of Brazilian propolis extracts and their antimicrobial and antioxidant activities. *Food Chemistry.* 2006; 99(3): 431-435.
5. **Melliou E., Stratis E., Chinou I.** Volatile constituents of propolis from various regions of Greece – Antimicrobial activity. *Food Chemistry.* 2007; 103(2): 375-380.
6. **Choi Y.M., Noh D.O., Cho S.Y., Suh H.J., Kim K.M., Kim J.M.** Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea. *LWT - Food Science and Technology.* 2006 September; 39(7): 756-761.
7. **Popovici I., Lupuleasa D.** Tehnologie Farmaceutică. Volumul 2. Iași: Ed. Polirom. 2008. p 206-208, 1020-1053.
8. **Popovici I., Lupuleasa D.** Tehnologie Farmaceutică. Volumul 3. Iași: Ed. Polirom. 2008. p 206-208, 450-451.
9. **Popovici I., Lupuleasa D.** Tehnologie farmaceutică. Volumul 1. Iași: Ed. Polirom. 1997; p. 234 – 235.
10. ***Farmacopeea Română ediția a X-a, Supliment 2004. București: Editura Medicală; 2004.
11. ***European Pharmacopoeia 6th Edition. Council of Europe Strasbourg 2007.
12. ***British Pharmacopoeia 2009. The Stationery office, Londra, 2008.
13. ***United States Pharmacopoeia 30 – National Formulary 25. United States Pharmacopoeial Convention Incorporated, 2006.