



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
DIN CRAIOVA**

**CERCETĂRI FIZICO-CHIMICE ȘI
FARMACOLOGICE ASUPRA UNOR
COMPUȘI AI BORULUI CU GLUCIDE**

-Rezumat-

Conducător științific

Prof. univ. dr. Johny NEAMȚU

Doctorand

Andrei BIȚĂ

CRAIOVA

2017

CUPRINS

1. Introducere	3
STADIUL CUNOAȘTERII	
2. Compuși naturali ai borului cu rol în nutriție și terapeutică	4
3. Compuși naturali ai borului cu glucide: fructoboratul de calciu	4
CONTRIBUȚII PERSONALE	
4. Boratul – o soluție multilaterală pentru rezolvarea unor probleme din chimia prebiotică	5
5. Obținerea unor compuși ai borului cu glucide	5
6. Identificarea și determinarea cantitativă a unor compuși ai borului cu glucide, prin metoda spectrofotometrică UV–VIS	7
7. Determinarea simultană a acidului boric și fructoboratului de calciu în suplimente nutritive, prin HPTLC cuplată cu fotodensitometria	7
8. Analiza RMN a unor compuși ai borului cu glucide	9
9. Cercetări microbiologice comparative asupra acidului boric și ascorbatoboratului de calciu	9
10. Efectele fructoboratului de calciu asupra unor parametri biochimici: studiu clinic dublu-orb, placebo-controlat	10
11. Cercetări privind elaborarea unei monografii oficinale pentru fructoboratul de calciu (<i>Calcii fructoboras</i>)	12

1. Introducere

Borul și compușii săi, deși destul de studiați de-a lungul timpului, nu și-au dezvăluit toate necunoscutele, ei continuând să surprindă și în prezent pe măsura dezvoltării cercetărilor asupra lor.

Primii compuși studiați au fost cei ai borului cu oxigenul și anume acidul boric, boraxul și alți borați.

Acidul boric este considerat un reactiv prebiotic, ce provoacă segregarea spontană între fosfor și calciu din mineralele evaporite de tip boro-fosfat (borat, Mg^{2+} , sulfat, Ca^{2+} , fosfat), punând la dispoziție fosfatul necesar pentru fosforilarea nucleozidelor, componente ale moleculelor de ARN, cu care ar fi fost posibil să fi început viața pe Pământ.

Până acum a fost găsit un rol esențial clar pentru bor numai în regnul vegetal. S-a demonstrat că borul este extrem de important pentru creșterea și dezvoltarea plantelor, având o serie de funcții cum ar fi: transportul zaharurilor, sinteza peretelui celular și metabolismul ARN-ului.

Semnificația borului pentru prevenirea bolilor cronice la om este recunoscută de ceva timp. Simptomele deficienței de bor sunt: scăderea densității osoase și creșterea excreției urinare de calciu și magneziu, creșterea incidenței cancerului de prostata, scăderea răspunsului imun al organismului și creșterea răspunsului inflamator.

Pe parcursul cercetărilor, oamenii de știință au descoperit o formă a borului întâlnită în plante, și anume fructoboratul de calciu (CFB – calcium fructoborate), un ester al acidului boric cu fructoza. Din punct de vedere al acțiunii, CFB este superior acidului boric/boraților și mai puțin toxic.

Fructoboratul de calciu este un supliment alimentar de interes, cu multiple aplicații medicinale și terapeutice: util împotriva cancerului, artritei, osteoporozei și chiar a unor infecții cu microbi rezistenți la antibiotice.

Ținând cont de cele prezentate mai sus, se impunea determinarea borului ca acid boric sau/și ester glucid borat din produsele și suplimentele alimentare. Așa am dezvoltat, optimizat și validat metode de identificare și determinare cantitativă, simple, rapide, specifice și precise cum sunt, metoda HPTLC cuplată cu fotodesitometria, metoda spectrofotometrică UV-VIS.

Cât despre importanța farmacologică a fructoboratului de calciu și a altor compuși

ai borului cu glucide, în prevenirea unor afecțiuni acute sau cronice a căror recrudescență în rândul populației, a devenit tot mai mare, am inițiat un studiu referitor la efectele fructoboratului de calciu asupra markerilor proinflamatori, pornind de la unele dovezi științifice curente, potrivit cărora, procesele inflamatorii influențează sănătatea cardiovasculară. Ambele studii au reliefat efecte concludente ale compușilor borului cu glucide, în prevenirea afecțiunilor în cauză.

În final studiul s-a orientat spre elaborarea unei monografii pentru fructoboratul de calciu, în vederea oficializării acestuia în Farmacopeea Română – standardul de calitate pentru produse și substanțe.

2. Compuși naturali ai borului cu rol în nutriție și terapeutică

Compușii cu bor se găsesc sub formă de acid boric, borax și alți borați.

La om borul joacă un rol important în metabolismul calciului.

În natură, borul prezintă o largă distribuție, în concentrații de 10 mg/kg în scoarța Pământului (de la 5 mg/kg în bazalt până la 100 mg/kg în șisturi) și aproximativ 4.5 mg/l în apa oceanelor. În apa subterană și în cea de suprafață, conținutul natural de bor mai mic.

Borul a fost implicat în chimia prebiotică și continuă să influențeze lumea vie de pe Pământ.

Borul are o importanță deosebită pentru creșterea și dezvoltarea plantelor, fiind implicat într-o serie de funcții cum ar fi: transportul zaharurilor, sinteza peretelui celular și metabolismul ARN-ului. La plante, simptomele caracteristice carenței în bor sunt comune și altor deficiențe de nutrienți.

În prezent, doar doi compuși cu bor (acidul boric și boratul de sodiu) sunt autorizați în UE: ca substanțe adăugate în alimente în scopuri specific nutriționale, suplimente alimentare sau substanțe care pot fi adăugate în alimente.

3. Compuși naturali ai borului cu glucide: fructoboratul de calciu

O nouă formă a borului a fost descoperită, pe parcursul cercetărilor, de către oamenii de știință în plante, și anume fructoboratul de calciu (CFB – calcium fructoborate). CFB reprezintă un complex între fructoză, bor și calciu. Se identifică în mod natural în

legume, fructe, dar și în alte produse alimentare, se poate obține și prin sinteză chimică. În comparație cu alte forme disponibile comercial ale borului, aceasta nu numai că este sigură, dar prezintă și o biodisponibilitate bună. CFB este un supliment nutritiv pe bază de bor, este un bun adjuvant în tratamentul osteoporozei, oferind beneficii și în domeniul cardiovascular.

4. Boratul – o soluție multilaterală pentru rezolvarea unor probleme din chimia prebiotică

Aproape toată chimia prebiotică se realizează în laborator, pornind de la efortul clasic al lui Stanley Miller până la cele mai promițătoare rezultate recente [Becker *et al.*, 2016; Powner *et al.*, 2009]. Cu toate acestea, cum primii biopolimeri darwinieni (cel mai probabil este considerat astăzi ARN-ul) [Neveu *et al.*, 2013] aproape sigur nu au apărut în laborator, devine important să căutăm contexte geologice și mineralogice reale, favorabile pentru gestionarea binecunoscutelor probleme din domeniul chimiei prebiotice, în special a acelor care se găsesc în cadrul „primului model ARN” pentru explicarea originii vieții [Crick, 1968]. Acestea includ probleme care apar din instabilitatea moleculei de ARN.

Lüneburgita (evaporită magneziu borofosfat) în sine ar putea fi un agent de fosforilare în condiții non-apoase, sub care esteri fosfați se pot forma termodinamic. Lüneburgita sintetică a fost obținută prin amestecarea și evaporarea oxidului de calciu, acidului boric, acidul fosforic, acidul sulfuric, și oxidului de magneziu în raporturi adecvate.

Ansamblurile minerale evaporite cu conținut de borat pun la dispoziție fosfatul și fosforilează regiospecific ribonucleozidele; astfel, boratul devine o soluție multilaterală pentru rezolvarea unor probleme în chimia prebiotică (problema fosfatului din „primul model ARN” pentru originea vieții).

Experimentele realizate sugerează că o geologie de evaporare relativ simplă care conține minerale de tip borofosfați ar putea aborda instabilitatea ribozei (prin complexarea carbohidraților cu boratul) [Kim *et al.*, 2011; Sleep *et al.*, 2011] dificultatea formării esterilor fosfați instabili în apă (atenuate prin evaporarea de apă) [Furukawa *et al.*, 2015] și problema fosfatului în prezența calciului [Kim *et al.*, 2016; Saladino *et al.*, 2012].

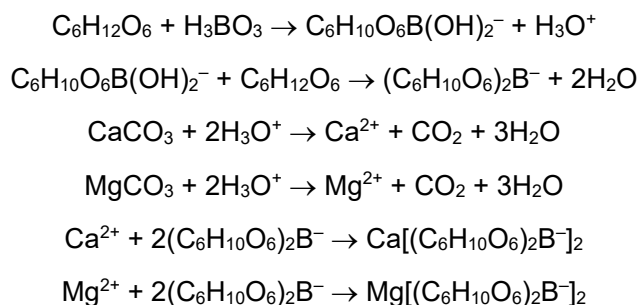
5. Obținerea unor compuși ai borului cu glucide

Fructoboratul de calciu (CFB – calcium fructoborate) este un supliment alimentar

de interes, cu multiple aplicații medicinale și terapeutice; de exemplu, s-a dovedit a fi un antioxidant eficient [Scorei *et al.*, 2005], util împotriva cancerului [Scorei & Popa, 2010], eficient în reducerea inflamației asociată cu artrita [Scorei *et al.*, 2011]. CFB a fost, de asemenea, documentat cu posibile utilizări în tratamentul unor afecțiuni ale pielii [Miljkovic & Pietrzkowski, 2000] și în încercarea de reducere a ratei de creștere a foliculilor piloși [Miljkovic, 1999b].

Ținând cont de cele prezentate mai sus, cu privire la utilitatea fructoboratului de calciu în terapeutică, devine cu atât mai interesantă obținerea și altor compuși ai borului cu glucide. În acest sens, pentru sinteza acestor derivați, ca documentare și suport am ales brevetul lui Hunter, din anul 2016 (US Patent No. US9421216 B2 – „Compositions and methods for borocarbohydrate complexes”).

Reacțiile de sinteză în cazul noilor compuși ai borului cu glucide s-au realizat după următoarele ecuații:



Toate reacțiile de sinteză au fost efectuate la scară și optimizate prin stabilirea unor raporturi molare corespunzătoare între reactanți (glucide, acid boric, carbonat de calciu, carbonat de magneziu).

Deși reacțiile de sinteză par simple cel puțin teoretic, la o investigație mai atentă există totuși o mare complexitate datorată izomeriei specifice glucidelor: prezența formelor cu lanț deschis, a formelor având inele furanozice sau inele piranozice, fiecare cu propria configurație stereoizomerică (alfa sau beta) la atomul de carbon anomic.

Pentru a complica și mai mult lucrurile, molecula de acid boric formează legături diesterice complexe, cu două grupe –OH dintr-o moleculă de glucid, iar pentru faptul că fructoza are cinci grupe –OH în poziție vicinală, se pot forma numeroși esteri cu fiecare stereoizomer în parte.

6. Identificarea și determinarea cantitativă a unor compuși ai borului cu glucide, prin metoda spectrofotometrică UV–VIS

O serie de studii pentru optimizarea condițiilor de determinare a borului au fost realizate folosind azometina H ca agent de chelatare (de culoare). Azometina H [acidul 8-hidroxi-1-(salicilidenamino)-3,6-naftalendisulfonic] este o bază Schiff a salicilaldehidei și acidului H (acidul 1-amino-8-naftol-3,6-disulfonic) [Matsuo *et al.*, 2004; Bulearca *et al.*, 2014].

Azometina H a fost utilizată la determinarea cantitativă a borului în soluție apoasă.

Principiul metodei se bazează pe complexarea (preluarea) cantitativă de către azometina H a anionului borat provenit din suplimente alimentare care conțin acid boric sau borați (tetraborat de sodiu sau borax). Transferul fragmentului de borat între acidul boric/borați și azometina H se realizează cantitativ și instantaneu, datorită diferențelor mari dintre constantele de asociere [Bulearca *et al.*, 2014].

Concentrația de bor provenit din suplimente alimentare (VitaCab, Bor organic, Osteoremed) și din complexul ascorbatoborat de calciu (materie primă) a fost determinată spectrofotometric, prin cuplare cu azometină H.

Metoda spectrofotometrică permite analiza cu ușurință a borului, fiind destul de simplă și puțin costisitoare, nu necesită echipamente performante și nici degradarea sau digestia probelor de analizat.

În prezența borului, soluția de azometină H prezintă un maxim de absorbție la 415 nm, stabil după 30 minute de menținere la întuneric și la o temperatură de $23 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

În urma validării prin spectrometrie de absorbție atomică în flacără cu sursă continuă de înaltă rezoluție (HR–CS AAS), metoda spectrofotometrică de analiză a borului prin cuplare cu azometina H poate fi utilizată cu succes pentru standardizarea loturilor de fabricație și determinări în flux continuu, necesare industriei de suplimente nutritive.

7. Determinarea simultană a acidului boric și fructoboratului de calciu din suplimente nutritive, prin HPTLC cuplată cu fotodensitometria

În produsele vegetale, borul se găsește sub formă de monoester și diester borat, alături de acidul boric (BA – boric acid) [Dincă & Scorei, 2013; Matsunaga & Nagata, 1995; Matsunaga *et al.*, 1996]. Prin urmare, era de așteptat ca obținerea de esteri de tip borat să

reprezintă cheia pentru activitatea fiziologică a borului [Goldbach *et al.*, 2007; Hunt, 2012; Nielsen, 2008]. Esterul *bis*-fructoză al acidului boric a fost identificat în produse vegetale (*radix, herba*), fructe, semințe, miere, dar și în unele produse alimentare. Astfel, esterul fructoborat reprezintă o componentă naturală importantă în alimentația umană [Biță *et al.*, 2017; Mogoșanu *et al.*, 2016]. Fructoboratul de calciu (CFB – calcium fructoborate), un ester natural de tip glucido-borat, este cel mai studiat compus pe bază de bor și singurul supliment nutritiv care se găsește în natură [Duval *et al.*, 2012].

Standardul de CFB a fost obținut în conformitate cu brevetul lui Hunter (US Patent, 2015) și a fost furnizat de VDF FutureCeuticals (Momence, IL, USA). Puritatea CFB (2.7%, exprimată în bor) a fost stabilită prin rezonanță magnetică multinucleară (RMNm) ^{11}B și ^{13}C în stare lichidă și solidă [Makkee *et al.*, 1985].

Metoda HPTLC a fost utilizată pentru prima dată la identificarea, determinarea cantitativă și diferențierea BA de CFB, în diferite suplimente alimentare (vrac, tablete și capsule) [Biță *et al.*, 2017].

Procesul de validare pentru metoda HPTLC optimizată s-a realizat ținând cont de următoarele criterii: specificitate, liniaritate, precizie, acuratețe, limită de detecție (LOD) și limită de cuantificare (LOQ), robustețe.

Metoda HPTLC cuplată cu fotodensitometria, pentru identificarea și determinarea cantitativă simultană a acidului boric și fructoboratului de calciu, este exactă, precisă, rapidă, selectivă și sensibilă.

Metoda HPTLC–fotodensitometrică a fost optimizată și validată pe baza următorilor parametri: specificitate, liniaritate, precizie, acuratețe, limită de detecție (LOD) și limită de cuantificare (LOQ), robustețe.

Din punct de vedere economic, metoda cromatografică este simplă și eficientă, putând fi utilizată în mod convenabil pentru controlul calității în flux continuu, pentru loturile de fabricație din industria suplimentelor nutritive.

Cercetările au arătat că prezența altor compuși activi (sulfatul de glucozamină, sulfatul de condroitină, vitamina D, metilsulfonilmetanul, compușii polifenolici) și excipienți nu interferează cu analiza fructoboratului de calciu din produsele nutraceutice.

Metoda HPTLC a fost folosită cu succes și pentru determinarea fructoboratului de calciu în diferite produse vegetale medicinale sau produse alimentare.

8. Analiza RMN a unor compuși ai borului cu glucide

Acidul boric formează esteri și complecși cu o largă varietate de compuși mono-, di- și polihidroxiilați [Woods, 1996]. Unii dintre cei mai stabili esteri ai acidului boric sunt complecși în care acidul boric este o punte de legătură între cele două molecule de carbohidrați, de exemplu fructoză–bor–fructoză. Examinarea complexării borului în plante și în extracte vegetale prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) ^{11}B a demonstrat că mare parte din bor se asociază cu complecși diester de dioli și acizi hidroxicarboxilici, în ridichi și în mere [Matsunaga & Nagata, 1995]. Fructoza este molecula cea mai importantă pentru complexarea cu bor. Mai târziu, această ipoteză a fost verificată [Brown & Shelp, 1997; Hu *et al.*, 1997] după izolarea din plantele superioare și caracterizarea complecșilor cu bor solubili. Fructoboratul de calciu (CFB – calcium fructoborate) este cel mai frecvent întâlnit în fructe și legume proaspete.

Diverse formule de fructoborat au fost obținute conform brevetului Miljkovic (US5962049, 1999), cu un anumit conținut de săruri de magneziu sau de calciu ale fructoboratului (MgFruB și CaFruB), împreună cu complecși similari de magneziu sau de calciu obținuți cu glucoza (MgGluB și CaGluB), manoza (MgManB și CaManB), galactoza (MgGalB și CaGalB) și zaharoza (MgSucB și CaSucB).

Regiunea anomică a spectrului ^{13}C poate fi utilizată pentru a identifica semnalele moleculelor de glucid liber amestecate intim cu complexul glucid–borat. Suma integrării semnalelor de la glucidul liber, comparativ cu integrala totală a regiunii anomerice, permite să fie calculat procentul de glucid liber. Această valoare este utilizată pentru a determina care combinație glucid–metal asigură formarea cea mai eficientă a complexului.

Din rezultate s-a stabilit că, în condițiile curente de fabricație, fructoza conduce la cea mai mare concentrație de complex glucid–borat și că există o mică diferență observată între complexul fructoborat–magneziu și fructoborat–calciu.

9. Cercetări microbiologice comparative asupra acidului boric și ascorbatoboratului de calciu

Efectul bacteriostatic sau antiseptic al acidului boric este cunoscut de mult timp. Compușii borului sunt micronutrienți esențiali pentru numeroase organisme și, de asemenea, joacă un rol important în viața plantelor. Cu toate acestea, în cantități mari, borul este toxic pentru celula vie. Pentru toate organismele vii, există un decalaj destul de mic între deficitul

de bor și nivelele toxice ale acestui microelement. Borul este implicat în sensibilitatea la cworum a microorganismelor, un mecanism important în stabilirea activității antimicrobiene [Houlsby *et al.*, 1986; Watanabe *et al.*, 1988; Reichman *et al.*, 2009].

Complecșii de tip ascorbatoborat au fost obținuți sub formă de săruri cu ionii de Ca^{2+} , prin precipitare rapidă, din soluții apoase. Complecșii au fost preparați sub formă de mono-chelat (1:1) și *bis*-chelate (1:2) ai esterilor borat, ușor solubili în apă, dar supuși disocierii hidrolitice lente a acidului boric și ascorbatului în soluții apoase, după cum indică studiile RMN [Kose & Zümreoglu-Karan, 2012].

Materialul biologic luat în studiu a constat dintr-o tulpină sălbatică („wild-type”) de *S. aureus* izolată din faringe. Tulpina de *S. aureus* a fost evaluată pentru rezistența la metilicilină, folosind tehnica de difuzie în agar [Watts, 2002; Cavalieri *et al.*, 2005]. S-au utilizat discuri cu oxacilină (30 μg) (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, Anglia). Acțiunea antimicrobiană a esterilor ascorbatoborat de calciu (mono și diester) și acidului boric împotriva *S. aureus* a fost, de asemenea, determinată prin metoda difuziei în agar [Perez *et al.*, 1990].

S-a constatat că ascorbatoboratul de calciu diester (ABCD) are acțiune bactericidă mai puternică decât acidul boric. Rezultatele pentru acidul boric au fost similare celor din alte lucrări științifice. Pentru ascorbatoboratul de calciu monoester (ABCM) s-a înregistrat cea mai bună activitate antimicrobiană.

10. Efectele fructoboratului de calciu asupra unor parametri biochimici: studiu clinic dublu-orb, placebo-controlat

Fructoboratul de calciu (CFB – calcium fructoborate) este un mimetic al unei molecule prezente în mod natural în fructe, un produs comercial obținut printr-un proces patentat, descris pentru prima dată de Miljkovic *et al.* (1999a) (US Patent No. US5962049) [Miljkovic *et al.*, 2009]. Anterior, s-a demonstrat faptul că CFB sprijină răspunsul anti-inflamator [Scorei *et al.*, 2010, 2011; Scorei & Scorei, 2013].

O cercetare clinică publicată recent a arătat că CFB poate reduce disconfortul la nivelul articulației genunchiului și poate îmbunătăți flexibilitatea, măsurată prin evaluări subiective, cum ar fi scorul indicelui pentru artrită al Universităților Western Ontario și McMaster (WOMAC – The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) și indicele McGill [Reyes-Izquierdo *et al.*, 2014] și că poate modula markerii asociați inflamației [Scorei, 2011; Scorei *et al.*, 2011; Scorei & Rotaru, 2011; Reyes-Izquierdo *et al.*,

2012].

CFB reduce în special nivelul de proteină C-reactivă (CRP – C-reactive protein) [Scorei *et al.*, 2011; Scorei & Scorei, 2013], o proteină a recunoașterii răspunsului imun, marker sensibil al inflamației [Danesh *et al.*, 2004; Li & Fang, 2004; Scorei & Rotaru, 2011; Militaru *et al.*, 2013].

În general, dovezi științifice curente susțin ipoteza că sănătatea cardiovasculară este direct legată și influențată de procesele inflamatorii ale organismului [Ross, 1999]. În cazul în care acest lucru este adevărat, starea cardiovasculară poate fi monitorizată prin măsurarea anumitor biomarkeri inflamatorii [Armstrong *et al.*, 2006; Packard & Libby, 2008].

Evaluarea concomitentă a nivelului lipidelor, homocisteinei și CRP a fost propusă pentru a evalua riscul de boli cardiovasculare [Yoldas *et al.*, 2007] și de boli coronariene [Bhupathiraju *et al.*, 2007; Khandanpour *et al.*, 2009; Wierzbicki, 2007].

Alți markeri ai inflamației, mai generali, cum ar fi interleukinele (IL) IL-1 β și IL-6 furnizează, de asemenea, informații utile cu privire la riscul cardiovascular [Su *et al.*, 2013]. De asemenea, IL-1 β este tot mai mult recunoscută ca un factor proaterogenic și biomarker al inflamației cardiovasculare [Vicenová *et al.*, 2009].

Studiul a fost aprobat de către Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie din Craiova, România, în data de 3 mai 2012. În plus, studiul a fost efectuat în conformitate cu criteriile prezentate în Declarația de la Helsinki, din anul 1975, revizuită ultima dată în 2008 [WMA, 2013]. Un formular de consimțământ informat a fost semnat de către fiecare participant, înainte de inițierea studiului (ClinicalTrials.gov, ISRCTN90543844, 24 mai 2012).

Participanții au fost distribuiți aleatoriu, în trei grupuri, cu un număr identic de femei și bărbați per grup. Doi participanți din grupul A (inițial $N=28$) și un participant din lotul C (inițial $N=27$) au fost excluși din cauza neîncadrării în criterii. Numărul final de participanți analizați în fiecare grup a fost de 26.

Rezultatele sugerează că utilizarea CFB la o doză zilnică de 112 mg, timp de 30 de zile, poate reduce semnificativ nivelul de markeri proinflamatorii și proaterogenici – TC, LDL-colesterolul, trigliceridele, CRP și homocisteina –, în timp ce conduce la creșterea nivelului de HDL-colesterol (considerat o lipidă protectoare). Mai mult, utilizarea suplimentară a CFB, la o doză de 112 mg pe zi, pare a avea un efect inhibitor semnificativ statistic asupra citokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-1 β , IL-6 și MCP-1.

Pentru a verifica și confirma efectele CFB asupra markerilor proinflamatori sunt necesare trialuri clinice suplimentare, cu grupuri mai mari de subiecți. De asemenea, un

studiu pe un interval de timp mai mare ar putea stabili beneficiile pe termen lung ale suplimentării cu CFB.

11. Cercetări privind elaborarea unei monografii oficinale pentru fructoboratul de calciu (*Calcii fructoboras*)

În România, controlul calității materiilor prime farmaceutice se realizează în laboratoarele de control ale producătorilor de medicamente și ale Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (ANMDM). Normele de calitate, stabilite sau avizate de ANMDM, cu aprobarea Ministerului Sănătății, cuprind [Popovici & Lupuleasa, 2011]:

- *Farmacopeea*, în cazul produselor și a substanțelor oficinale;
- *Standardul de stat*, pentru controlul calității substanțelor și produselor fabricate în unități comerciale aflate sub jurisdicția statului;
- *STAS-ul*, pentru controlul unor produse industriale cu diverse aplicații;
- *Norma internă de calitate*, pentru produsele obținute de către un anumit fabricant;
- *Fișa de fabricație sau fișa tehnologică a producătorului*, pentru anumite produse din import care nu se raportează la farmacopee sau la orice altă normă de calitate.

Farmacopeea Română ediția a X-a (1993) cuprinde monografiile generale, monografiile individuale și monografiile pentru metodele generale de analiză. Monografiile individuale în cazul substanțelor sunt prezentate în ordine alfabetică, ținând cont de denumirile în limba latină și în limba română, structura chimică, formula moleculară, masa moleculară relativă, descriere, solubilități, reacții de identificare, determinare cantitativă, condiții de conservare, acțiune farmacologică și utilizări [F.R. X, 1993; Popovici & Lupuleasa, 2011].

Identificat în fructe și legume proaspete, fructoboratul de calciu (CFB – calcium fructoborate) este sursă de bor solubil, ester natural de tip glucido-borat. CFB conține trei forme de borat (diester, monoester și acid boric), toate active din punct de vedere biologic, la nivel intracelular (acid boric liber) și extracelular (fructoborat diester și monoester). reactive.

În lucrările de specialitate, până în prezent, pentru fructoboratul de calciu nu există o monografie care să cuprindă normele de calitate privind criteriile de identificare și determinare cantitativă. Faptul se datorează în principal noutății relative a substanței pe piața suplimentelor nutritive și numărului mic de producători pentru acest compus atât la nivel mondial, cât și în România.

Cercetările din cadrul tezei de doctorat contribuie la acumularea unor date noi cu

privire la fructoboratul de calciu, în acest fel deschizându-se drumul către elaborarea unei monografii individuale, după toate normele specifice farmacopeilor.

În conformitate cu normele F.R. X (1993), propunerea de monografie cu titlul de „*Calcii fructoboras*” conține toate elementele necesare individualizării compusului activ în vederea oficializării, pe viitor, și ca substanță medicamentoasă, ținând cont de acțiunile sale farmacologice (antiinflamator, antiosteoporotic).

- definirea substanței active:
 - denumirea în limba latină;
 - denumirea în limba română;
 - structura chimică;
 - formula moleculară;
 - masa moleculară relativă;
 - descriere.
- stabilirea parametrilor (criteriilor) specifici de puritate:
 - solubilități;
 - reacții de identificare: cu oxalat de amoniu, nitrat de diaminoargint, fenilhidrazină în acid sulfuric, prin cromatografie în strat subțire (după derivatizare cu acid clorogenic și examinare în UV, la 365 nm);
 - aspectul soluției;
 - aciditate;
 - impurități minerale: arsen, cloruri, metale grele, sulfați;
 - impurități organice: substanțe ușor carbonizabile (glucoză, zaharoză), oxalați;
- determinare cantitativă: prin metoda HPTLC cuplată cu fotodensitometria;
- condiții de conservare;
- acțiune farmacologică și utilizări.