



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2023 00452**

(22) Data de depozit: **11/08/2023**

(41) Data publicării cererii:  
**28/02/2025** BOPI nr. **2/2025**

(71) Solicitant:  
• **ASOCIAȚIA FORUMUL  
INVENTATORILOR ROMÂNI IAȘI,**  
*STR. SF. PETRU MOVILA NR.3, BL. L11,  
SC.III AP.3, IAȘI, IS, RO*

(72) Inventatori:  
• **STOLERIU GABRIELA,** *STR.PĂCURARI,  
NR.121, BL.602, SC.A, ET.2, AP.8, IAȘI, IS,  
RO;*  
• **SANDU ION,** *STR. SF. PETRU MOVILĂ  
NR.3, BL.L 11, SC.A, ET.3, AP.3, IAȘI, IS,  
RO;*  
• **PASVANTU IRINA CRISTINA,**  
*STR. ILFOV, NR.3, SECTOR 5,  
BUCUREȘTI, B, RO;*

• **LUPU ANCUȚA,** *STR.COSTACHE NEGRI,  
NR.35, BL.A1, AP.35, IAȘI, IS, RO;*  
• **SANDU IOAN GABRIEL,**  
*STR.PRINCIPALĂ, NR.16, SAT VALEA  
ADÂNCĂ, COMUNA MIROSLAVA, IS, RO;*  
• **TIMOFTE OANA,** *ȘOS.PĂCURARI,  
NR.146, BL.553, SC.A, ET.1, AP.3, IAȘI, IS,  
RO;*  
• **POROC VLADIMIR,** *ȘOS.BUCIUM,  
NR.36, BL.D, AP.14, IAȘI, IS, RO;*  
• **SANDU ANDREI VICTOR,** *STR.PINULUI,  
NR.10, IAȘI, IS, RO;*  
• **BĂLAN GHEORGHE,** *STR.LOGOFĂȚ  
TĂUTU, NR.9, IAȘI, IS, RO;*  
• **LUPU VASILE VALERIU,** *STR.COSTACHE  
NEGRI, NR.35, BL.A1, AP.35, IAȘI, IS, RO;*  
• **CHIRAZI MARIN,** *STR.CULTURII, NR.12,  
ARONEANU, IS, RO*

(54) **COMPOZIȚIE SINERGICĂ ANTIDIABETICĂ ȘI PROCEDEU  
DE OBTINERE A PULBERILOR FINE MICRO ÎNCAPSULATE  
CU DIZOLVARE INSTANT ÎN APĂ RECE SAU CALDĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unei compoziții sinergice antidiabetice sub formă de ceai instant. Procedeu, conform invenției, constă în etapele: preparare a unei soluții concentrate de ceai prin infuzia unui amestec de pudre de părți de pădărie, teaca de păstaia albă de fasole uscată, afin, urzică, dud alb, dafin, schinduf, ghimbir, în raport 15:15:15:15:10:10:10:10, dispersate în apă deionizată, în prezența unui aditiv organic pelicologen alimentar,

uscare prin pulverizare a concentratului infuzat de plante aditivat într-un atomizor, colectarea produsului fitofarmaceutic final sub formă de granule micro încapsulate care prezintă capacitate mare de solubilizare și eliberare graduală a principiilor active în sistemul digestiv.

Revendicări: 5

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



|                                          |            |
|------------------------------------------|------------|
| OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI |            |
| Cerere de brevet de invenție             |            |
| Nr. ....                                 | a 2023 452 |
| Data depozit .....                       | 11-08-2023 |

**International Patent Classification**

F26B-005/08; A23C-009/16; A23F-000/00; A23F-003/00; A23F-003/06; A23F-003/14; A23F-003/16; A23F-003/18; A23F-003/26; A23F-003/30; A23F-003/32; A23F-003/34; A23F-003/40; A23F-005/40; A61K-035/78; A23L-000/00; A23L-002/00; A23L-002/02; A23L-002/38; A23L-002/39; A23P-001/06;

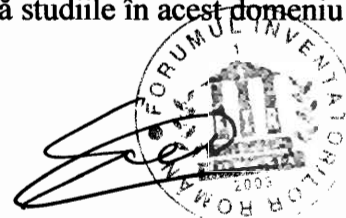
**COMPOZIȚIE SINERGICĂ ANTIDIABETICĂ ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A PULBERILOR FINE MICRO ÎNCAPSULATE CU DIZOLVARE INSTANT ÎN APĂ RECE SAU CALDĂ**

Invenția se referă la o compoziție sinergică antidiabetică și procedeu de obținere a pulberilor fine micro încapsulate cu dizolvare instant în apă rece sau caldă, care se utilizează în industria alimentară și fitofarmaceutică pentru ameliorarea și terapia diabetului zaharat.

Pentru afecțiuni hiperglicemice persistente sunt utilizate o serie mare de medicamente hipoglicemiante orale, de exemplu: sulfonilureele, biguanidele, inhibitorii de  $\alpha$ -glucozidază și secretagogii non-sulfonilureici. De asemenea, sunt multe recomandări medicale comune pentru controlul diabetului. Consumul de medicamente hipoglicemiante orale dau efecte secundare proeminente și, până în prezent, nu este disponibil niciun remediu eficient permanent pentru recuperarea completă a diabetului zaharat. Până la stabilirea unor proceduri de medicație eficiente pentru a reduce incidența bolii, trebuie folosite medicamentele complementare (suplimente alimentare pe bază de plante medicinale) și cele alternative. OMS a plasat suplimentele alimentare care conțin plante medicinale și aromatice ca medicamente fitofarmaceutice pe lista de priorități pentru a ameliora și trata diabetul zaharat, deoarece nu au efecte secundare, au ușurință de acces (accesibilitate) și cost redus. Administrarea lor poate conferi funcționalitate comparativă ca medicament, mai ales dacă este extras în forme pure. Formulările antidiabetice din plante, precum cele fabricate în România (DiabetPrim, Diafitosan, Diaform, Dialine, Diaprin, Diastine, Glicemonorm etc.) sau în alte țări (Arth, Diabecon, Diabecure, Dia-Care, Churna, CuraLin, Glikotril, Syndrex, Quath, Vati etc.), sunt deja disponibile comercial pe piață de mai mulți ani. Problema pe care o ridică aceste preparate este legată de identificarea compușilor bioactivi benefici și a celor toxici, din fiecare plantă componentă, a dozelor minime eficace și a efectului asupra căilor metabolice, care trebuie riguros verificate pentru a crește acceptabilitatea acestora de către medici. Acest lucru oferă cercetătorilor o oportunitate de a dezvolta atât alimente pe bază de plante, cât și medicamente, care sunt nutritive, economice și au o funcționalitate îmbunătățită.

Foarte multe dintre formulările produselor actuale utilizate în ameliorarea diabetului zaharat de tip 2 (DZT2) au în compoziție, adesea, un număr mai mare de zece specii de plante, ca atare sau sub formă de extracte, care au dezavantajul că nu sunt suficient de bine și coerent dozate, ca rapoarte de combinare, în corelație cu concentrațiile în principiile active și în cele toxice (prin însumare efectul toxic poate trece de limita maximă admisă), apoi cuprind operații tehnologice complexe, cu mai mult de trei faze de procesare, care necesită un număr ridicat de parametri de control, diferiți pe fiecare fază și impun durată mare de lucru, cost mare de fabricare și altele.

În prezent, se cercetează tot mai mult semnificația microbiotei intestinale (MI) în obezitate și boli metabolice la potențialul modulator al plantelor medicinale și a altor ingrediente alimentare, dar fără a realiza un progres deosebit, așa că studiile în acest domeniu



sunt încă în dezvoltare. O atenție deosebită se acordă determinării naturii și concentrațiilor în principii biologic-active (compuși naturali bioactivi) și a celor toxice din plante, în corelație cu specia, partea anatomică, arealul de răspândire, perioada de recoltare etc., în scopul reducerii la formulare a aportului de componente toxice în raport cu cele bioactive. De asemenea, în elaborarea de procedee de obținere a produselor medicamentoase pe bază de principii bioactive din plante se ține cont de natura și concentrația acestor substanțe biologic active, de compatibilitatea dintre ele și sinergia la combinarea lor în diferite rețete, pentru a optimiza operațiile de fabricare, pe un număr cât mai redus de plante și faze de procesare până la produsul comercial.

Din aceste considerente, este foarte important să se cunoască două aspecte: rolul și domeniul de concentrații ale principiilor active utilizate în prevenția și tratarea DZT2 și alegerea plantelor prin studii de compatibilitate biologic activă, urmată de formulare cu efect sinergic și procesare până la faza finală, ca produs fitofarmaceutic, pe baza unei analize critice a stadiului actual al cunoașterii în domeniu.

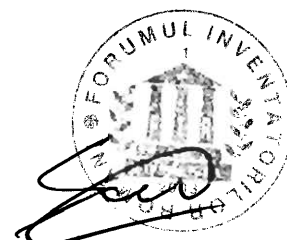
Astfel, în elaborarea invenției, mai întâi s-a realizat analiza critică a sintezei literaturii de specialitate privind rolul principalelor grupe de substanțe bioactive din plante și mecanismele de ameliorare a diverselor forme de diabet zaharat (DZ), apoi selectarea speciilor de plante, cu părțile anatomice care conțin concentrații mari de substanțe bioactive, urmată de analiza critică a compozițiilor și procedeele cele mai folosite până în prezent, pe baza cărora s-a elaborat un procedeu optim de fabricare a unui produs fitofarmaceutic pentru diabetici.

În ceea ce privește primul obiectiv, în mod selectiv, s-a analizat rolul microbiotei intestinale (MI) în obezitate și boli metabolice, o atenție deosebită s-a acordat ameliorării nivelului de glucoză din sânge (reglarea glicemiei) și potențialului modulator al plantelor medicinale și a altor ingrediente alimentare susceptibile acestor tipuri de afecțiuni.

După cum se știe, diabetul zaharat de tip 2 (DZT2) este o tulburare metabolică cronică caracterizată prin hiperglicemie și rezistență la insulină. Microbiota intestinală (MI) influențează profund sănătatea, protecția împotriva bolilor și sunt asociate cu activități metabolice, care joacă un rol vital în producerea de metaboliți funcționali din substanțele dietetice. Astfel, *disbioza* din MI este legată de debutul DZT2 și poate fi modificată pentru a obține *eubioză* prin intervenție cu diverși compuși nutriționali bioactivi, cum ar fi: polifenoli, substanțe prebiotice și pro biotice. Acest aspect a reprezentat o privire de ansamblu asupra dovezilor și mecanismelor care stau la baza, prin care compușii bioactivi modulează MI, pentru prevenirea și gestionarea DZT2. Efectul pe termen lung al hiperglicemiei determină funcționarea defectuoasă a mai multor organe vitale din organism, provocând insuficiență multiorganică și chiar moarte [1, 2].

Diabetul este clasificat pe scară largă în trei tipuri, în funcție de cauzele care stau la bază, după cum urmează: *diabetul de tip 1* (DZT1), care se caracterizează prin efectul de degradare și deteriorare a celulelor  $\beta$  din cauza răspunsului autoimun, ducând la suprimarea sau absența producției de insulină [3, 4], *diabetul de tip 2* (DZT2) se datorează hiperglicemiei și pierderii sensibilității la insulină în mușchii scheletici și țesutul adipos [5, 6] și *diabetul de tip 3* (DZT3), cunoscut sub numele de *diabet gestațional*, care este cauzat temporar în timpul sarcinii sau al bolii Alzheimer [7].

Prin urmare, modularea MI de către compuși bioactivi, a câștigat un impuls substanțial în ultimii ani pentru găsirea de principii bioactive din plante, adecvate unor formulări care au potențial profilactic și/sau curativ asupra DZT2. Lucrarea lui Lazar et al., (2019) [8] evidențiază importanța prebioticelor și pro bioticelor în modularea MI, indicând astfel efectul lor preventiv asupra apariției diabetului și obezității. Alte studii [9-11] au arătat că prebioticelor și pro bioticelor au un impact favorabil asupra *eubiozei*, față de *disbioză* și astfel pot fi exploatate pentru a preveni și trata DZT2.



Compușii bioactivi anti glicemici, precum: polifenoli, antociani, flavonoizi, carotenoizi, alcaloizi și taninuri se găsesc în diferite părți ale plantelor, inclusiv frunze, scoarță, rădăcină și au beneficii funcționale pentru menținerea sănătății normale. O serie de fructe și legume sunt, de asemenea, o sursă substanțială de mai mulți compuși bioactivi. Principiile bioactive din plante, precum: compușii fenolici, flavonoizi, alcaloizi și antociani posedă proprietăți antidiabetice semnificative prin creșterea activității de inhibare a  $\alpha$ -glicozidazei, îmbunătățirea toleranței la glucoză prin activarea P13K/Akt și inhibarea JNK în semnalizare, îmbunătățirea nivelului lipidelor serice și inversarea rezistenței prin reglarea insulinei, menținerea nivelurilor de expresie ale receptorului de insulină și ale enzimelor glicolitice și prin reglarea în jos a expresiei substratului -1 al receptorului de insulină și a enzimelor de gluconeogeneză [12]. În ultimii ani, atenția cercetărilor s-a mutat către modularea MI de către compuși bioactivi pentru a combate bolile metabolice, precum diabetul și obezitatea [13-15].

Modularea microbiotei colonice poate contribui la controlul DZT2, deși mecanismele privind acțiunea antidiabetică nu au fost clar explicate. Se știe că, *alicina* modulează raportul Firmicutes la Bacteroidetes [16], menținând în consecință homeostazia glucozei și sensibilitatea la insulină. În schimb, *saponina* reduce raportul Firmicutes la Bacteroidetes, care din nou este benefic în controlul DZT2 [17]. *Acidul protocatecuic* crește secreția GLP-1, mărin d rata de insulină serică din sânge. De asemenea, acesta a îmbunătățit rezistența la insulină prin reducerea raportului Firmicutes la Bacteroidetes [18].

Dintre ingrediente alimentare, *Bifidobacterium spp.* [19] crește semnificativ *extracția de energie* prin stocarea grăsimilor și reduce nivelurile de expresie ale TNF- $\alpha$  și LPS (lipopolizaharide) la modelele diabetice. În plus, *Bifidobacterium spp.* reduce *endotoxemia* și *inflamația*, precum și îmbunătățește toleranța la glucoză și secreția de *insulină* prin promovarea sintezei și secreției de *incretină* și GLP-1 [20]. Prin urmare, creșterea numărului de *Bifidobacterium spp.* de către anumiți compuși bioactivi ajută la controlul DZT2. O serie de studii [21, 22], au arătat că *berberina*, *polifenolii*, *acizii fenolici* precum *acidul gallic* și *acidul elagic* cresc nivelurile de *Bifidobacterium spp.*, care ajută la ameliorarea DZT2. În mod similar, *Lactobacillus spp.* îmbunătățește toleranța la glucoză și normalizează tonusul inflamator prin reducerea LPS și, de asemenea, crește producția de SCFA (acizii grași cu lanț scurt) și inhibă microflora intestinală patogenă, ceea ce ar putea fi benefic pentru menținerea DZT2. Diferiții compuși bioactivi cresc nivelul de *Lactobacillus spp.* în tractul gastro-intestinal (GI) pentru a controla DZT2. *Alicina*, *flavanolii*, *alcaloizii*, *betacianinele*, *acidul protocatecuic*, *phlorizin* și *polifenolii* măresc *Akkermansia spp.* în GI, care, de asemenea, are acțiune antidiabetică.

Referitor la al doilea obiectiv, legat de selectarea plantelor medicinale utilizate în ameliorarea DZT2, s-a analizat atât *Farmacopeea internațională*, cât și cea *națională*, din care s-au evidențiat o serie de aspecte foarte importante pentru realizarea formulărilor compoziționale, respectiv pentru alegerea tehnologiei lor de extracție a principiilor active [23, 24].

Farmacopeea internațională a plantelor medicinale este impresionantă, peste 20.000 de specii folosite în scopuri medicinale, care în prezent sunt studiate pentru a obține noi date științifice și practice, în raport cu cele empirice tradiționale [25]. Dintre acestea între 200 și 250 de specii sunt utilizate comercial [26], iar dintre plantele medicinale din comerț 0,7% au principii active constituite în principal din uleiuri esențiale, mai mult sau mai puțin volatile.

Dintre acestea un număr mic, sunt folosite în domeniul ameliorării nivelului de glucoză din sânge (reglarea glicemiei), cum ar fi: frunze și fructe de afin (*Vaccinium myrtillus*), fructe de merișor de munte (*Vaccinium vitis idaea - L.*), frunza și scoarța dudului sau a dudului alb (*Morus alba - L.*), floarea, frunzele și rădăcina de păpădie (*Taraxacum officinale*), fructe de coacaz negru (*Ribes uva-crispa*, sin. *Ribes grossularia*), frunze de dafin (*Laurus nobilis*), teaca de la pâstaia albă de fasole uscată (*Phaseolus vulgaris*), semințe de schinduf (*Trigonella foenum-graecum*), rădăcină de ghimbir (*Zingiber officinale*), scoarță de scortisoară (*Ceylon*



cinnamon sau *Ceylon cassia*), castravetele amar (*Momordica charantia*), frunze și fructe de cătina alba (*Hippophae rhamnoides*), urzica (*Urtica dioica*), goji sau cătina de garduri (*Lycium barbarum*, *Lycium chinense*), țințaura (*Centaureum umbellatum*), semințe de negrilică/chimen negru (*Nigella sativa*), fructe de prun negru sau prun Malabar (*Eugenia jambolana* Lam), gurmar (*Gymnema sylvestre*), malabar kino (*Pterocarpus marsupium*), Colții babei (*Tribulus terrestris*), extractul de frunze de banaba (*Lagerstroemia speciosa*), zeamă de lămâie (*Citrus limon*), boabe de roșcove (*Ceratonia siliqua*), amaranth (*Amaranthus*), anghinarea (*Cynara scolymus*) și altele [27-29]. Selectarea și gruparea lor pe seturi cu activitate optimă la utilizare sub formă de ceai, extracte concentrate sau pulberi instant sunt foarte puțin studiate, fiind un domeniu de pionierat.

Se cunosc diverse scopuri în utilizarea plantelor medicinale, dar principala lor formă de consum este cea proaspătă, deshidratată, atomizată și ca extract. Sub formă procesată, ca de exemplu: pulberi/pudrete fin divizate mecanic sau atomizate din extracte sau soluții concentrate din plante aromatice sau medicinale, obținute prin infuzie, decocturi, macerate din plante deshidratate sau dispersii de extracte apoase sau alcoolice din mixturi de plante, fructe și legume, care sunt folosite pentru uz alimentar, ca atare sub formă de ceai tradițional, pentru condimentare sau aromatizare organoleptică la diverse preparate și băuturi și respectiv pentru uz medical sub forma ceaiurilor din plante medicinale,

Deci, în implicațiile practice din industria alimentară, cosmetică și farmaceutică, acestea sunt utilizate ca ingrediente de origine naturală folosite ca atare sub formă de pulberi fin divizate sau atomizate din extracte sau ca infuzii/decocturi și extracte apoase sau alcoolice (tincturi) [30].

Printr-un procedeu tehnologic, larg răspândit astăzi în lume, plantele, după recoltare și triere se spală și se usucă până la deshidratare, apoi se granulează fin, se condiționează și se ambalează, după care se păstrează până în momentul folosirii lor prin dizolvare în apă caldă sau chiar rece. Tot în industria farmaceutică se prepară capsule, gelule, soluții injectabile și alte produse, în compoziția cărora intră extracte totale sau substanțe active pure de origine vegetală.

Dintre formele utilizate, cel mai des, se remarcă infuziile și decocturile, ca ceaiuri din plante medicinale și alte băuturi asemănătoare ale cărui produs are o conotație medicinală.

Astfel, ceaiurile din plante sunt o „băutură medicinală rezultată din fierberea ușoară a uneia sau mai multor ierburi și a altor ingrediente în apă clocotită”, în schimb, infuziile sunt băuturi obținute din diverse fructe sau ierburi aromatice uscate prin extracția principiilor biologic active solubile în apă la o temperatură mai mare decât temperatura camerei și mai mică decât punctul lor de fierbere, iar decocturile se obținute prin fierbere la temperatura de 100°C, timp mai mare de 5 minute, în funcție de volatilitatea principiilor active conținute [28-30]. Aceste băuturi au dezavantajul atât la fabricare, cât și la utilizare, a implicării unor tehnologii complexe de obținere, cu durată mare de procesare și care necesită consum de energie.

Ceaiurile pe bază de plante medicinale și aromatice au drept scop multiple implicații, dintre care trei sunt foarte importante industrial: băuturi calde reconfortante, cele cu efect preventiv și/sau cu efect terapeutic, având în toate cazurile beneficii pentru sănătatea omului. În ciuda numeroaselor aplicații, dintre care unele deosebite, cum ar fi cea a acceptării pe piață a produselor de această natură, i se opun trei dezavantaje mari: procesarea prin operații complexe, timpul ridicat de pregătire a ceaiului (mai mult de 5 minute) și pliculețe de ceai, care aduc la rândul lor, pe lângă cele legate de fabricare, o serie nouă de dezavantaje [31]. Ultimele sunt de obicei fabricate din materiale celulozice (hârtie sau textile țesute și nețesute), cu un procent de nailon de calitate alimentară sau polietilenterestalat (PET) [32]. În majoritatea cazurilor, în procesul de obținere a ceaiului, plantele sunt utilizate în mod obișnuit în „pliculețe de ceai” pentru a face infuzii (tizane) sau decocturi, în principal cu scop medicinal [33-36].



Utilizarea acestor săculețe sau pungi mici pentru încapsulare fabricate din materiale filtrante inerte bioactiv (hârtie microporoasă, suporturi textile țesute sau nețesute din fire subțiri de bumbac și/sau in), care sunt biodegradabile, dar care face ca timpul de pregătire/procesare să fie relativ lung, generează deșeuri și există o mare probabilitate de a ingera microparticule componente.

Materialele plastice folosite adesea în fabricarea săculețelor, datorită inerției lor chimice și durabilității, au perioade de degradare lungi, de până la sute de ani [37], aspecte care conduc la un management defectuos al deșeurilor. Consumul ridicat al acestor băuturi poartă cu sine o încărcătură mare de deșeuri care sunt greu de eliminat. În primul rând, ele pot ajunge în gropile de gunoi, ceea ce contribuie la încălzirea globală și contaminarea solului și a apei din jur. De asemenea, pot fi incinerate ceea ce produce poluanți din aer, cum ar fi hidrocarburile aromatice policiclice, dioxinele și altele [38]. Mai mult, utilizarea acestui tip de ambalaj în industria băuturilor aromatice, ca subproduse uzate nerecirculate se pot descompune în micro și nano particule polimerice, ceea ce face detectarea și cuantificarea acestora foarte complexă. Deoarece apa folosită pentru prepararea infuziilor sau a ceaiurilor din plante trebuie să aibă o temperatură în jur de 95°C sau mai mare, plasticul prezent în pungi se poate degrada termic, chiar cele de calitate alimentară, eliberând astfel substanțe toxice, atunci când sunt încălzite peste 40°C. Se cunosc studii care au arătat că pliculețele de ceai, din plastic, în apă încălzită la 95°C eliberează aproximativ 11,6 miliarde microparticule polimerice și 3,1 trilioane de nano particule polimerice într-o singură ceașcă de băutură. S-a estimat că consumul anual de micro plastice variază între 39.000 și 52.000 particulele în funcție de sex și vârstă [39].

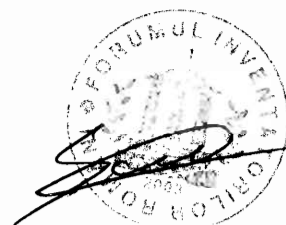
Marea preocupare în ceea ce privește micro plasticele constă în faptul că particulele consumate pot ajunge în sistem gastrointestinal prin alimente contaminate, care poate provoca un efect inflamator, cu permeabilitate crescută și cu modificări ale compoziției microbiene a intestinelor. Aceste particule pot fi absorbite de intestin, fenomen care depinde de aderența la mucoasa gastrointestinală unde aderența ridicată crește clearance-ul acestora [40].

Mai mult, în cazul utilizării amestecurilor de pulberi din plante uscate, este greu de elaborat un procedeu unitar din procesele graduale de prelucrare a plantelor și de realizare a unor formulări cu cele mai bune sinergii de amestecare, cu proprietăți scontate, apoi este anevoios de determinat concentrația în principii active pentru fiecare plantă și de stabilit raportul optim de amestecare. De asemenea, este foarte dificil de controlat și monitorizat variația *umidității*, *solubilității* și a *densității în vrac* a pulberilor după încapsulare.

Cel mai des, ceaiurile din plante uscate se prepară direct, prin imersarea pudratelor de plante fin divizate în apă încălzită la o anumită temperatură [41, 42]. Aceste procedee au dezavantajul perioadelor mari de încălzire, lipsa controlului temperaturii de fierbere și a dozajului privind cantitatea de pudră/volumul de apă, alături de reziduurile de plante utilizate.

Se cunoaște un procedeu simplu de preparare și administrare a plantelor, fructelor/legumelor, semințelor și/sau a mirodeniilor cu activitate biologică în prevenția și terapia unor afecțiuni, sub formă de pulbere, obținută dintr-o singură specie sau dintr-un amestec de mai multe, prin măcinarea diferitelor părți ale plantelor (flori, frunze, fructe/semințe, tulpină/coajă sau rădăcină/rizom) [43, 44].

Pe lângă avantajul acestui procedeu că nu pune principiile active în contact cu alți agenți fizico-chimici are o serie de dezavantaje, cum ar fi: conservabilitate scăzută (nu se stabilește termenul de valabilitate), lipsa controlului analitic al concentrației în principii active și a caracteristicilor acestora, o dozare mai puțin precisă, domeniu mare a temperaturilor de extracție, etc.





Se cunoaște, de asemenea, utilizarea în prepararea ceaiului a pastilelor sau foliilor din pudrete atomizate, comprimate și încapsulate cu o peliculă de adeziv comestibil, foarte solubil în apă [45].

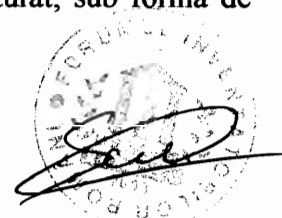
În tehnologia actuală farmaceutică există și numeroase alte forme fitofarmaceutice care necesită tehnologii speciale de realizare a lor, ca de exemplu: extractele fluide (moi sau uscate), pulberile liofilizate din soluții extractive și ceaiurile medicinale „instant” folosite tot mai mult în ultimul timp. Acestea din urmă reprezintă extracte apoase sau hidroalcoolice din plante care apoi fie se liofilizează, fie se atomizează în scopul conservării pe o durată mai îndelungată de timp. La bază stă un proces tehnologic larg răspândit astăzi în lume, care are la bază procesul de granulare fină, cu sau fără micro încapsulare, ce permite păstrarea până în momentul folosirii lor sub formă de ceai prin dizolvare în apa caldă sau chiar rece. În elaborarea acestor tehnologii, pentru a realiza un cost de producție cât mai redus și care să permită obținerea de pudrete fine solubile în apă, din diferite plante medicinale prin formulări sinergice și cu implicații practice multiple (de la ceaiuri reconfortante, la cele medicinale folosite pentru prevenție, ameliorare sau chiar pentru terapia unor afecțiuni ale omului) sunt necesare abordări interdisciplinare inovative, care să conducă la soluții/rezolvări noi revendicabile.

Cel mai apropiat brevet de invenția noastră este procedeul de obținere a ceaiului din pudrete monolitizate sub formă de pastile subțiri sau folii încapsulate, care sunt redată în invenția [46].

Acesta necesită o prelucrare fină a pudreței pentru o masă și volum impus, implicând formulări complexe, care conțin pe lângă un număr mare de principii active și adjuvanți sau aditivi de aglomerare și de peliculizare (micro încapsulare), apoi solicită implicarea unui dispozitiv suplimentar de dozare și presare, care să ofere caracteristici dimensionale ce permit la dizolvare în apă caldă sau rece realizarea raportului optim pastilă (folie)/volum de apă, în corelație cu cerințele consumatorului. De asemenea, pentru extracția principiilor active se folosesc diverse operații, cum ar fi: infuziile, decocturile, maceratele sau extractele concentrate din plante medicinale, urmate de separare prin concentrare cu instalații de tip Soxhlet, extracție presurizată cu lichid (solvent) sau extracția cu fluide supercritice, respectiv granulare prin uscare cu un atomizor la temperatură și în vid, iar pentru realizarea stabilizării termice, climatice și fotochimice se aplică operații de condiționare, iar pentru îmbunătățirea solubilității și conservabilității în condiții normale de păstrare, folosirea unor aditivi organici comestibili (netoxici), cum ar fi: lapte praf integral, pudră fină de zahăr din trestie, pudră de lactoză, celuloză microcristalină, pudră de cardamom încapsulat și pudră maltodextrină, care să nu interacționeze cu pulberea instant de ceai și să nu le modifice caracteristicile organoleptice și reologice la utilizare.

Aceste procedee și altele [47-51] au dezavantajul că la dizolvarea pulberilor de ceai, în apă rece sau caldă, prin aducții formați la condiționarea prin peliculizare in situ, micșorează solubilitatea și nu oferă o bună conservabilitate în timpul păstrării pentru perioade mai mari de 10 zile, înainte de utilizare. Mai mult, au proprietăți interfaciale slabe, din care cauză trebuie modificate chimic pentru a le îmbunătăți proprietățile și activitate de suprafață.

Scopul invenției constă în obținerea ceaiurilor medicinale instant pentru diabetici, folosite ca supliment alimentar, pentru care se folosesc granule micro încapsulate din pulberi fine din diferite părți anatomice ale unor plante luate în studiu, cum sunt: floare, frunze și rizom de păpădie (*Taraxacum officinale*), teaca de la păstaia albă de fasole uscată (*Phaseolus vulgaris*), frunze de afin (*Vaccinium myrtillus*), frunze și tulpină de urzică (*Urtica dioica*), frunză și scoarță de dud alb tânăr (*Morus alba* - L.), frunze de dafin (*Laurus nobilis*), semințe de schinduf (*Trigonella foenum-graecum*) și rădăcină de ghimbir (*Zingiber officinale*), ale căror principii active au efect antiglicemic și care pentru condiționare climatică, fotochimică și termică, infuziile lor apoase, înainte de atomizare se amestecă în raport gravimetric 10:1 cu un sistem sinergic de trei aditivi alimentari cu efect peliclegen nanostructurat, sub formă de

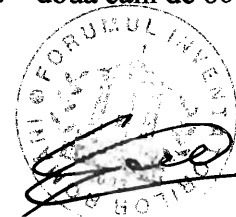


dispersii apoase: ciclodextrină cu grad de polimerizare mediu (30%), cazeinat de sodiu (15%), pudră solubilă de proteine de soia (5%) și apă deionizată (50%).

*Problema pe care o rezolvă invenția* constă în obținerea prin atomizare de pudrete fine micro încapsulate din infuzii concentrate de opt specii de plante antidiabetice, inițial amestecate cu trei aditivi alimentari, cu efect de peliculogen nanostructurat, folosind un dispozitiv comun de atomizare, care se pretează la orice tip de plantă, ca atare sau sub formă de amestec, indiferent de natura și concentrația principiilor active volatile și respectiv, oricare ar fi natura și concentrația aditivilor organici tensioactivi pentru peliculizare, dar care trebuie să nu afecteze organoleptic și reologic pulberea instant; în procesele de infuzare și de micro încapsulare, pentru formularea compozițională se folosește *testul de compatibilitate* dintre principiile biologice active implicând rata de solubilitate în apă caldă a principiilor bioactive în raport cu cele toxice din plantele luate în studiu și cel de *sinergie*; ultimul folosește *testul de digestie* prin parcurgerea graduală a trei medii: salivă, suc gastric și suc intestinal, asistată de analiza spectrofotometrică pentru determinarea principiilor activi remanenți prin simulare (capacitatea de dizolvare, respectiv cea de eliberare controlată a conținutului de principii active).

Invenția înlătură dezavantajele arătate mai sus, **prin aceea că**, în vederea obținerii prin atomizare a unei pulberi fine micro încapsulate de ceai instant, utilizat ca aditiv alimentar pentru prevenirea, ameliorarea sau tratarea diabetului, se folosește o compoziție sinergică antidiabetică din plante medicinale uscate și un procedeu de obținere a unor granule fine micro încapsulate în două etape de lucru: prepararea soluției concentrate de ceai obținut prin infuzie a unui amestec de pudrete a opt specii de plante cu efect asupra ameliorării nivelului de glucoză din sânge (reglarea glicemiei), cum sunt: (a) floare, frunze și rizom de păpădie (*Taraxacum officinale*), (b) teaca de la păstaia albă de fasole uscată (*Phaseolus vulgaris*), (c) frunze de afin (*Vaccinium myrtillus*), (d) frunze și tulpină de urzică (*Urtica dioica*), (e) frunză și scoarță de dud alb tânăr (*Morus alba* - L.), (f) frunze de dafin (*Laurus nobilis*), (g) semințe de schinduf (*Trigonella foenum-graecum*) și (h) rădăcină de ghimbir (*Zingiber officinale*), în raport gravimetric de (a):(b):(c):(d):(e):(f):(g):(h) = 15:15:15:15:10:10:10:10, dispersate în apă deionizată în raport gravimetric de 1:4 și menținute timp de 10...15 min la temperatura de fierbere a apei, la care sub agitare se adaugă în raport gravimetric de 10:1 un aditiv organic tensioactiv, alimentar (netoxic), format din: ciclodextrină cu grad de polimerizare mediu 30%, cazeinat de sodiu 15% și proteine de soia 5%, cu efect de condiționare prin micro încapsulare in situ a pulberilor, aceste etape fiind controlată printr-o serie de parametri de lucru, cum sunt: granulometria și umiditatea plantelor uscate, fin divizate la rece, mărimea granulelor micro încapsulate, timpul și temperatura de imersie în apă caldă, urmată în etapa a doua de uscare cu un mini atomizor prin pulverizare (BÜCHI® B-290®) cu o rată de aspirație variind între 70 și 90%, format din: vasul cu ceai, ciclonul conic cu duză de purjare centrifugală (dispusă central superior), o pompă peristaltică, un sistem de încălzire în două trepte (la 120°C și 180°C) a calopurtătorului din azot gazos, tubul de aspirare a gazelor reziduale prin vacuum la 400...500 mm Hg, un filtru și un colector de pulbere. Concentratul infuzat de plante aditivat cu substanțe peliculogene alimentare în raport gravimetric de 10:1 este trimisă în atomizor prin duza de pulverizare cu un debit de 4 mL/min (echivalent cu 15% din rata de pompare).

Din produsul fitofarmaceutic final, realizat sub formă de granule micro încapsulate, se obțin soluțiile apoase concentrate prin dispersia lor într-un vas ce conține un volum preconizat de apă, în raport gravimetric apă:produs fitofarmaceutic de 4:1. Ceaiul concentrat se va consuma cald într-o cantitate preconizată de aplicare, între 200 și 1.600 mL/zi, în funcție de valoarea glicemiei: între 120 și 150 mg/dL - două cani de 100 mL/zi (una dimineața și una seara); între 150 și 200 mg/dL - două cani de 250 mL/zi (una dimineața și una seara); între 200 și 250 mg/dL - două cani de 400 mL/zi (una dimineața și una seara); între 250 și 300 mg/dL - două cani de 650 mL/zi (una dimineața și una seara); între 300 și 350 mg/dL - două cani de 800





mL/zi (una dimineața și una seara). Cantitatea zilnică poate fi suplimentată cu încă o cană de ceai după masa de prânz, cu același volum corespunzător domeniului de glicemie, când este necesar pentru pacient (prezența unui discomfort dat de ridicarea glicemiei pe fondul unui dezechilibru alimentar).

Prin aplicare compoziția sinergică antidiabetică și procedeul de obținere a pulberilor microîncapsulate, cu dizolvare instant în apă rece sau caldă, prezintă o serie de avantaje, dintre care se menționează:

- utilizează pudrete din plante și aditivi alimentari compatibili la formulare și cu efect sinergic la dispersie și solvolyză, care nu afectează organoleptic pulberea fină de ceai și nici solubilitatea în apă caldă;
- menține sau păstrează caracteristicile chimice, senzoriale și nutriționale ale ceaiului, care se utilizează ca un supliment alimentar bine tolerat indiferent de vârstă sau sex;
- ceaiul obținut este un supliment alimentar comestibil, sănătos și benefic și are o funcție sporită de îngrijire a sănătății;
- nu pune principiile active în contact cu alți agenți fizico-chimici;
- produsele au o conservabilitate bună (au termen de valabilitate de minim 1 an);
- permite controlul analitic al concentrației în principii active și al caracteristicilor acestora, permițând o dozare precisă;
- permite controlul parametrilor de lucru în toate fazele de procesare;
- înainte de utilizare, sunt minimizate efectele oxigenului și ale luminii la păstrare pentru perioade de cca. 1 an;
- nu se utilizează conservați, care ar afecta negativ starea de sănătate;
- cuprind operații tehnologice simple, cu două faze de procesare, care nu impun un număr ridicat de parametri de control, aferenți fiecărei faze de lucru;
- nu necesită durată mare de lucru/operare;
- costul de procesare este relativ scăzut și timpul de fabricare este scurt;
- procedeul este rapid, continuu, simplu și economic, de asemenea, este reproductibil și ușor de scalat, spre deosebire de alte procedee de obținere a pulberilor fine, care necesită un consum mai mare energie;
- procedeul permite să se aplice în corelație cu caracteristicile principiilor active: solubilitate, sensibilitate la căldură, natura și proprietățile aditivului pentru liere și peliculizare a pulberilor, timpul de operare și o serie de aspecte economice, care nu necesită o evaluare statistică pentru o serie mare de variabile de răspuns;
- ciclodextrina cu grad mediu de polimerizare, cazeinatul de sodiu și pulberea solubilă de proteine de soia au efect sinergic la aplicare și reprezintă o alternativă bună ca aditiv de microîncapsulare peliculogenă și din punct de vedere al costurilor și beneficiilor;
- de asemenea, aditivii de microîncapsulare au o bună capacitate de acoperire pentru pudretele fine de ceai instant, fiind o alegere bună datorită conformației lor moleculare, difuzibilității ridicate și a unui puternic caracter amfifil, care realizează o mai bună distribuție în jurul pulberilor și o capacitate bună de disoluție la dizolvare în apă caldă.
- mai mult, acești aditivi prezintă o vâscozitate scăzută la o proporție mare de pulberi, sunt inodori, incolori și permit formarea de pelicule uniforme și continue de protecție, fără a masca aroma originală;
- aceste peliculogene oferă o bună stabilitate oxidativă, termică și climatică, au o capacitate ridicată de solubilizare și respectiv de emulsionare redusă, având proprietăți de interfață optime, necesare pentru o încapsulare de înaltă eficiență.

Având în vedere cele de mai sus, autorii au realizat o serie de formulări elaborate pe baza naturii și compoziției principiilor active din 20 de plante medicinale luate în studiu. Amestecul sinergic antidiabetic format doar din opt plante, fin divizate la rece, selectate din



cele 20 plante, folosind două teste: unul de compatibilitate implicând rata de solubilitate în apă caldă a principiilor bioactive în raport cu cele toxice din pulberi de plante medicinale uscate și celălalt prin evaluarea *capacității de eliberare* graduală în salivă, sus gastric și suc intestinal a principiilor active din pulberile micro încapsulate obținute prin atomizarea extractelor concentrate din plantele, când de fapt s-a efectuat *testul de digestie* prin simulare in vitro. În paralel, s-a studiat aditivarea infuziei apoase concentrate din cele opt plante medicinale antidiabetice cu un amestec de trei componenți alimentari (ciclodextrina cu grad mediu de polimerizare, cazeinatul de sodiu și pulberea solubilă de proteina de soia), ca în final soluția obținută să fie supusă procesului de atomizare.

### Exemplu de realizare

În continuare, se prezintă un exemplu de realizare a invenției, care are la bază un flux tehnologic cu două etape sau faze de execuție, cu parametri de lucru specifici și anume:

(i) Prepararea soluției concentrate de ceai, obținută prin infuzia pudrelor fine din diferite părți anatomice a opt plante cu efect anti glicemic, la care sub agitare se adaugă prin dizolvare un amestec optim de trei aditivi organici tensioactivi, alimentari (netoxici), cu efect sinergic în procesul de condiționare prin micro împachetare peliculogenă a pulberilor fine de ceai medicinal.

(ii) Obținerea pulberii micro încapsulate, din infuzia concentrată în principii active anti glicemice, amestecată în prealabil cu soluția celor trei aditivi organici cu efect peliculogen, prin uscare cu ajutorul unui mini atomizor, a căror parametri de lucru sunt reglați în funcție de esențele de plante luate în procesare, de concentrația în principii active, raportul de amestecare al acestora și de concentrația aditivilor, iar procesele care stau la baza procedurii de obținere a pulberilor instant sunt controlate printr-o serie de parametri de lucru, cum ar fi: temperatura de uscare, fluxul de alimentare, viteza atomizorului și natura chimică, temperatura și debitul calopurtătorului utilizat.

Produsul final obținut trebuie să corespundă din punct de vedere calitativ unor caracteristici, care se determină înainte de ambalarea finală pentru comercializare. Astfel, se determină: capacitatea de dizolvare în apă rece și caldă, procentul în greutate în principii active micro încapsulate (eficiența de încapsulare), textura micro cristalelor, respectiv morfologia și omogenitatea pulberilor, greutatea specifică și densitatea aparentă în vrac, capacitatea de eliberare controlată a conținutului de principii active din pulberea de ceai instant prin care se verifică dacă micro capsulele sunt capabile să protejeze principiile active la trecerea prin cele trei medii artificiale: salivă, suc gastric și suc intestinal, prin testul simulat de digestie. Ultima caracteristică este efectuată doar pentru probele care au prezentat cele mai bune rezultate pentru eficiența de încapsulare, morfologie, textură, umiditate și solubilitate.

În lucru s-au luat, pe baza unui protocol experimental de selecție, o serie de părți anatomice ale următoarelor opt plante medicinale: floare, frunze și rizom de păpădie (*Taraxacum officinale*), teaca de la păstaia albă de fasole uscată (*Phaseolus vulgaris*), frunze de afin (*Vaccinium myrtillus*), frunze și tulpină de urzică (*Urtica dioica*), frunză și scoarță de dud alb tânăr (*Morus alba - L.*), frunze de dafin (*Laurus nobilis*), semințe de schinduf (*Trigonella foenum-graecum*) și rădăcină de ghimbir (*Zingiber officinale*).

După controlul analitic al compoziției pentru anumite părți anatomice ale celor opt plante medicinale luate în lucru, acestea sunt uscate prin autoclavizare la 50...55°C, timp de minim 4 ore, când umiditatea plantelor nu trebuie să fie mai mare de 5%. Pe baza componenților chimici fitofarmaceutici, conținuți de fiecare plantă, prin protocolul experimental ce a cuprins două teste (de solubilitate și cel de digestie simulată) se elaborează formularea raportului de combinare atât pentru soluția concentrată în principii active din



amestecul de pudrete, obținute din cele opt plante medicinale, cât și pentru amestecul semifluid alimentar, format trei componenți alimentari tensioactivi, folosit ca aditiv de micro încapsulare. În acest sens, s-a folosit secvențial două studii: cel de *compatibilitate* între componenți, prin determinarea *ratei de solubilitate* a principiilor active la dispersia și disoluția în apă caldă (100°C), timp de 10...15 minute a pulberii dintr-o singură plantă și separat pentru pulberea fină micro încapsulată de ceai instant și respectiv, cel de *sinergie* prin determinarea capacității de eliberare graduală a unor principii active în salivă, suc gastric și suc intestinal, folosind *testul de digestie* simulat.

Rata de solubilizare s-a determinat prin *testul de solubilitate* implicând două metode:

- a. Scăderea masei probei (SMP) după dizolvare (%) calculată prin ecuația,

$$MP (\%) = 100 \times (M_f/M_i),$$

unde:  $M_f$  este masa probei după dizolvare, rămasă la filtrare, iar  $M_i$  este masa probei inițiale (ambele în prealabil uscate) și

- b. Procentul de solubilitate (%), calculat prin ecuația,

$$S(\%) = 100 \times [(MS - MP)/MS],$$

unde: MS este masa solventului (apei) folosită inițial, iar MP este masa probei rămasă după evaporarea apei pe sticla de ceas.

După evaluarea *ratei de dizolvare* în apă caldă, se analizează microscopic *granulometria* și *textura probelor*, respectiv *morfologia* și *omogenitatea pulberilor*, apoi prin metode fizice cunoscute se determină *greutatea specifică* și *densitatea aparentă în vrac* etc.

Evaluarea *capacității de eliberare graduală* a principiilor active în salivă, sus gastric și suc intestinal s-a efectuat prin *testul de digestie* la simulare in vitro, până când acestea ajung în faza finală din intestinul subțire, unde se așteaptă timp de 20...30 min ca să fie eliberate la nivelul maxim. Această procedură este efectuată doar pentru probele care au prezentat cele mai bune rezultate pentru morfologia pulberilor, umiditate și solubilitate. Pentru aceasta, s-a luat în determinări compoziția teoretică de simulare pentru salivă, suc gastric și suc intestinal, prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1.** Compoziția artificială a salivei, sucului gastric și a sucului intestinal

| Substanța                                       | Saliva (mM) | Sucul gastric (mM) | Suc intestinal (mM) |
|-------------------------------------------------|-------------|--------------------|---------------------|
| KCl                                             | 15,10       | 6,90               | 6,80                |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>                 | 3,70        | 0,90               | 0,80                |
| NaHCO <sub>3</sub>                              | 13,60       | 25,00              | 85,00               |
| NaCl                                            | 0,00        | 47,20              | 38,40               |
| MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O            | 0,15        | 0,10               | 0,33                |
| (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 0,06        | 0,05               | 0,00                |

Această metodă a fost pusă la punct de Minekus et al. [52], cu modificările făcute de Amaya Cano et al. [53].

Pentru fiecare dintre cele trei medii (salivă, suc gastric și cel intestinal) s-au preparat 50 mL de fluid simulat folosind un Erlenmayer acoperit cu aluminiu. Fiind un proces de digestie în trei faze, odată ce simularea s-a încheiat într-un mediu, conținutul Erlenmayerului respectiv va fi trecut în mediul următor, împreună cu cantitatea de fluid simulat.

Lichidul salivar simulat (50 mL) a fost preparat prin amestecarea 1,3% (v/v) β-amilază (5680 U/mL), 86,5% (v/v), 0,2% (v/v) 0,3M CaCl<sub>2</sub>, 2% (v/v) apă deionizată și 10% (v/v)



pulbere de ceai instant, cu pH-ul ajustat la 7,00 prin adăugare de soluție de NaOH 0,1 M, iar temperatura a fost menținută la 37°C, timp de 2 min, sub agitare magnetică constantă cu 300 rpm.

Lichidul sau sucul gastric simulat (50 mL) s-a preparat folosind 1,0% (v/v) pepsină (700 U/g), 88,27% (v/v), 0,03% (v/v) CaCl<sub>2</sub> 0,3M și 0,7% (v/v) apă deionizată și 10% (v/v) pulbere de ceai instant, cu pH-ul ajustat la 3,00 prin adăugare de soluție de HCl 0,1 M, la temperatura de 37°C. Acest proces a durat 2 h, cu agitare constantă cu 100rpm.

Lichidul sau sucul intestinal (50 mL) a fost preparat prin amestecarea a 0,2% (v/v) pancreatină (50482 U/g), 89,0%, 0,1% (v/v) CaCl<sub>2</sub> 0,3M și 0,7% (v/v) apă deionizată și 10% (v/v) pulbere de ceai instant, cu pH-ul adus la 7 prin adăugarea unei soluții de NaOH 0,1M, la temperatura de 37°C, cu agitare constantă cu 100rpm, timp de 3 ore.

Concentrația în principiul activ de bază (reprezentativ ca efect anti glicemic și cu concentrația cea mai mare din fiecare plantă) eliberat la trecerea prin cele trei medii, s-a făcut prin detectarea acestuia, folosind un etalon Merck, sub formă de cristale pure. De fapt a fost analizată doar concentrația acestora în stadiul final intestinal.

Pentru cele opt plante medicinale luate în lucru, avem următoarele principii active reprezentative ca fiind anti glicemice, prezentate în Tabelul 2.

**Tabelul 2.** Principiile active reprezentative, în ordinea descrescării în concentrație, din cele opt plante luate în lucru

| Componente anatomice ale plantei         | Principiile active                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Floare, frunze și rizom de pădărie       | Flavonoide, principii amare (taraxacina), clorofilă, rezine, taninuri, colina, acid cafeic, vitamine (C, B, A și D), minerale, oligoelemente (K, Mg, etc.), carotenoidele, taraxantina, uleiuri volatile, (lactone sesquiterpenice), cumarină, acizi fenolici și steroli                                                                                                                          |
| Teci de la păstaia albă de fasole uscată | Alantoina, saponina, vitamine (A, C, B9 și B4), pectine, acizi aminati (arginina, asparagina), tanini, fibre celulozice, minerale, oligoelemente (Ca, K, Mg, Na, Si, Cu și Fe), clorofila                                                                                                                                                                                                         |
| Frunze de afin                           | Taninuri, arbutina, derivați antocianici, derivați flavonici, hidrochinona, mirtolina, ericolina, neomirtolina                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Frunze și tulpină de urzică              | Substanțe de natură proteică, având un mare număr de aminoacizi, substanțe de natură glucidică, amine, steroli, cetone (metilheptenona și acetofenona), ulei volatil, sitosteroli, acid formic și acetic, vitamine (C, B2, și K - cca 400 unitati pe gram), acid pantotenic, acid folic, clorofila 0,3 – 0,8, protoporfirina și coproporfirina, b-caroten, saruri de Ca, Mg, Fe, Si, fosfați s.a. |
| Frunze și scoartă de dud alb tânăr       | Fitosterol-glicozide, taninuri, acid aspartic, acid folic, flavonoizi, antocianine, artocarpi, vitamine (A, B1, B2 și C), acizi organici, saruri organice de calciu și saruri minerale                                                                                                                                                                                                            |
| Frunze de dafin                          | Flavonoide, vitamina A, vitamina C, vitamina B6, fier, potasiu, calciu și magneziu, zinc, polifenoli antidiabetici, enzime benefice digestiei proteinelor, lipidelor și glucidelor s.a.                                                                                                                                                                                                           |
| Semințe de schinduf                      | Nucleoprotide, albumine, ulei fix trigonelină (alcaloid), colină, ulei volatil, fitosterină, tanin, saponine, hidrați de carbon, săruri de fier, magneziu, fosfați, precum și saponină steroidică                                                                                                                                                                                                 |
| Rădăcina sau rizomul de ghimbir          | Terpene, oleorezine, gingerol, cineol, elemen, borneol, bisabolen, curcumen, phelladrene uleiuri volatile, vitamina C, Vitamina B6, fer, magneziu, potasiu, fosfor și acizi aminati                                                                                                                                                                                                               |

În determinări s-a folosit un spectrofotometru UV-Vis (Thermo Scientific™ GENESYS™ 10S), cu ajutorul căruia s-a determinat lungimea de undă la care principiul activ reprezentativ pentru fiecare plantă absoarbe cel mai mare număr de fotoni. Pentru cele opt plante s-au luat principiile active de care s-a dispus în laborator de etalon și care acționează ca un compus care absoarbe în UV și vizibil datorită prezenței de grupări cromofore, ca de exemplu: taninul, hidrochinona, antocianina, flavonele, clorofila, cianamaldehida sau eugenol. Datorită diversității naturii chimice a principiilor active, pentru cele fără grupări cromofore, pentru folosirea acestei tehnici s-a apelat și la gaz-cromatografia cu sililare, care implică un proces de derivatizare chimică pentru a introduce un cromofor sensibil la UV. Pentru spectrofotometrie s-a folosit una dintre cele două metode propuse de Dangwal (1980) [54], în care s-a utilizat vanilină ca reactiv colorant și acid sulfuric concentrat ca furnizor de mediu, dând naștere unui produs purpuriu stabil.

Astfel, într-o eprubetă de 5 mL se ia 2,5 mL acid sulfuric, 0,5 mL soluție de vanilină 1% (g/v) și care se calibrează cu fluidul intestinal simulat (2 mL). Pentru acest caz, nu este indicat a se folosi apă deionizată deoarece era deja conținută în sucul intestinal; pH-ul probei este similar (pH-ul apei deionizate este 6,2, iar al sucului intestinal este 6,5). Concentrația a



fost calculată folosind legea Beer-Lambert la o lungime de undă prestabilită, la trecerea prin celula de cuarț de 1 cm ( $b$ ) și un coeficient molar de absorbție sau extincția ( $\epsilon$ , *exprimat în  $L \times mol^{-1} \times cm^{-1}$* ) pentru principiul activ, preluat din literatură (cuprins între  $10^2$  și  $10^6$ , în funcție de solvent, pH, temperatură etc.), se determină concentrația principiului stabilit inițial și care a fost eliberat la trecerea probei prin cele trei stadii de digestie până la suc intestinal (simularea parcurgerii graduale continue prin trei stadii de digestie în: salivă, suc gastric și suc intestinal) utilizând următoarea expresie:

$$A = \epsilon \cdot b \cdot C,$$

unde:  $A$  este absorbanta probei la lungimea de undă dată,  $\epsilon$  - extincția și  $C$  este concentrația probei exprimată în molaritate ( $M$ ), pe baza acestor date se evaluează *cantitatea de principiu activ eliberat*, conform relației:

$$PA (\%) = 100 \times [CPAE (M/L)/CPAI (M/L)],$$

unde:  $PA$  este procentul de principiu activ eliberat,  $CPAE$  - concentrația molară de principiu activ eliberat, exprimată în mol/L și  $CPAI$  este concentrația inițială a principiului activ reprezentativ prezent în plantă, de asemenea, exprimată în mol/L.

Înainte de determinarea ratei de solubilizare și a capacității de eliberare în apă a principiilor active, pentru fiecare fază de procesare se vor determina o serie de caracteristici, cum ar fi: morfologia pulberilor și a granulelor prin microscopie optică, umiditatea higroscopică a pulberilor și a granulelor prin derivatografie termică dinamică sau prin analiza termică statică, când se determină pierderile de masă pentru ape.

Pentru prima fază a procedurii, pe baza acestui protocol experimental utilizat în selectarea celor opt plante medicinale, în stare uscată s-a stabilit formularea compozițională a mixtului de plante ca având raportul gravimetric de:

(floare, frunze și rizom de păpădie, 1/3/1):(teaca de la păstaia albă de fasole uscată):(frunze de afin):(frunze și tulpină de urzică, 2/1):(frunză și scoarță de dud alb tânăr, 1/1):(frunze de dafin):(semințe de schinduf):(rădăcină de ghimbir) = 15:15:15:15:10:10:10:10.

O cantitate de 500 g de plante uscate, separat, au fost divizate fin la rece, apoi imersate în 500 mL apă distilată sau deionizată, într-un vas emailat de 1000 mL, după care s-au așezat pe o plită la  $100^{\circ}C$  și acoperite cu sticlă de ceas sau o folie de aluminiu. Acestea au fost încălzite până la fierberea dispersiei și apoi păstrată încă 5 minute, timp în care dispersia fierbinte s-a agitat magnetic ușor cu 300 rpm. Procedura a fost repetată de 4 ori. Acest proces a fost realizat pentru a mări solubilitatea principiilor active în apă.

Prin intermediul unui ansamblu de filtrare în vid cu un Kitasat, fiecare dintre infuziile preparate au fost separate de plante, iar soluția limpede cu extractele solubile au fost adunate într-un vas de sticlă sau din inox cu capacitatea de 10 L.

Înainte de atomizare, într-un volum de 2 L de infuzie concentrată din cele opt plante s-a adăugat 200 g soluție apoasă din amestecul de aditivare cu efect peliculogen, format din ciclodextrină cu grad de polimerizare mediu (30%), cazeinat de sodiu (15%) și pudră solubilă de proteine de soia (5%), care s-au agitat până la dizolvare completă, cu un agitator mecanic (Heidolph® Hei-TORQUE® Value 400), la o turație de 300 rpm, timp minim de 10 minute.

Alegerea sistemului peliculogen pentru micro încapsulare este de mare importanță pentru eficiența acesteia în ceea ce privește stabilizarea chimică, protecția climatică și termică a pulberii. Criteriile care s-au luat în considerare pentru alegerea acestuia sunt în primul rând proprietățile fizico-chimice, cum ar fi: solubilitatea, greutatea moleculară, cristalinitatea, difuzibilitatea, capacitatea de formare a peliculei (reologia), alături de cele economice și ușurința de achiziționare. În acest scop, pe baza unor experimente anterioare, s-au ales ciclodextrină cu grad de polimerizare mediu, cazeinat de sodiu și pudră solubilă de proteine



de soia în proporție gravimetrică de 6:3:1, Acest sistem, sub formă de microfilme/pelicle subțiri, uniforme ca grosime și continue au rolul a proteja particulele de ceai de factorii exogeni, care pot deteriora și/sau degrada pulberea de ceai instant în perioada de păstrare până la utilizare, de asemenea, pentru a preveni interacțiunea prematură cu alte ingrediente sau pentru a limita pierderile de volatilitate.

Pentru obținerea pulberilor de ceai instant s-a folosit un mini atomizor prin pulverizare (BÜCHI® B-290®) cu o rată de aspirație variind între 70 și 90%. Soluția finală cu principiile active din ceai și cu aditivii de micro încapsulare prin peliculizare „in situ”, în volum de 2 L, a fost trimisă în atomizor cu o pompă peristaltică. Calopurtătorul din azot gazos, încălzit la 120°C în cazul principiilor active foarte volatile (de ex. mentol, limonen, eugenol, uleiuri esențiale de ghimbir etc.) și respectiv la 180°C pentru cele mai puțin volatile (de ex. luteolină, chamazulenă, flavone, taninuri, rezzine, acid oleanolic etc.), purjează jetul de soluție printr-o duză situată din zona centră a ciclonului instalației de atomizare. Duza este atașată la capătul tubului de la pompa peristaltică care, prin absorbție din vasul în care a fost preparată soluția finală, aceasta trimisă cu un debit de 4 mL/min (echivalent cu 15% rata de pompare). Acestea au fost trimise spre duză și purjată sub forma unui curent turbionar circular în jurul tubului central prin care se realizează vidul pentru evacuarea gazelor (400...500 mmHg).

Puberea de principii active anti glicemice micro încapsulate „in situ” cu o nano peliculă de aditiv peliculogen se depun în conul inferior al atomizorului, de unde cad într-o pungă Ziploc®, care după umplere se închid și se depozitează într-un desicator.

După atomizare, pulberile obținute au fost caracterizate pentru a le garanta inocuitatea, funcționalitatea și calitatea, ca produs alimentar inovator.

Pentru produsele atomizate (microgranule de principii active peliculizate cu aditivi de protecție chimică, termică și climatică) pentru început s-a efectuat o analiză termogravimetrică (TGA) (folosind un termogravimetru analitic, ca de exemplu tip TA Instruments®SDT Q600®) pornind de la temperatura camerei (25°C) până la 700°C, cu o rată de încălzire 10°C/min, utilizând cantități între 5 și 10 mg substanță uscată, având ca etalon principii active volatile, pure, tip Merk®, Metoda a permis compararea curbelor TG și DTG pe nivele caracteristice de pierdere în masă a pulberilor de ceai aromatic sau medicinal, micro încapsulate, când s-a obținut o aproximare a procentului în greutate în principii active peliculizate și nepeliculizate (cristale pure, luate ca etalon). În analiză s-a luat ca reper temperatura de descompunere raportată în literatură de specialitate. În timpul procesului de descompunere termică, trebuie se are grijă de cantitatea de probă care este introdusă în echipament, deoarece s-a observat că unele micro cristalite ale compușilor volatili tind să desublimeze pe pereții incintei termice, din care cauză se recomandă continuarea încălzirii peste temperatura de 500°C până către maxim 700°C, iar cantitatea de probă să nu depășească 10 mg.

Textura micro cristalelor de principii active peliculizate, respectiv morfologia și omogenitatea pulberilor au fost evaluate prin intermediul unei analize de imagine în Software-ul ImageJ®. Pentru aceasta s-a folosit un microscop electronic cu scanare (SEM-EDX) (model Thermo Scientific™ Phenom ProX G6 Desktop SEM sau VEGA II LSH, produs de firma TESCAN Cehia, cuplat cu un detector EDX tip QUANTAX QX2, produs de firma BRUKER/ROENTEC Germania) cu o tensiune de 15 kV, deoarece folosește un fascicul de electroni în loc de un fascicul de lumină pentru a forma o imagine mărită a suprafeței

pulberilor. De obicei, eșantionul trebuie acoperit cu un strat subțire de argint, aur sau platină, care să confere proprietăți conductoare, întru-cât materialele dielectrice se polarizează sub influența fascicolului de electroni și imaginea SEM nu este clară.

Probele care se analizează prin microscopia electronica de baleiaj sunt metalizate (argintate sau aurite) cu un dispozitiv cu vid, în atmosferă de argon gazos (Denton Vacuum® Desk V TSC) la o intensitate de 20 mA, timp de 1 min.





Pentru morfologie, imaginile au fost obținute la o mărire de 400 și 600x, unde cu softurile specializate s-a determinat granulometria și diametrul Feret, folosind un factor de conversie de 3,927 pixeli/micron. Pentru a determina omogenitatea, imaginile au fost obținute la o mărire de 2500-3000x, unde pentru fiecare probă s-au determinat la rezoluția de 350x350 pixeli graficul de suprafață și valoarea pentru șase parametri: dimensiunea fractală a texturii (FDt), al doilea moment unghiular (ASM), contrast, corelație, moment de diferență inversă (IDM) și entropie.

Valoarea umidității pulberii de ceai instant, exprimată în procente, a fost obținută cu ajutorul unei termobalanțe (Precisa® XM 60). Unde pentru fiecare probă luată în analiză s-au folosit 3 g de pulbere, dar a fost evaluată și din curba TG prin analiză termogravimetrică în regim dinamic.

Determinarea greutății specifice și a densității aparente, s-a realizat independent pentru fiecare probă de 2 g pulbere, care au fost cântărite pe o balanță analitică (Vibra-HTR®) și au fost introduse într-o eprubetă gradată de 10 mL sau într-un picnometru de 25 mL cu ajutorul unei pâlnii de hârtie, cu ajutorul căreia s-a determinat volumul, apoi prin raportarea masei pe unitatea de volum s-a evaluat greutatea specifică și prin raportarea volumului de 1 cm<sup>3</sup> de probă presată într-o nacelă cubică la masa probei se obține densitatea aparentă.

Solubilitatea principiilor active din pulberea de ceai instant s-a evaluat prin două metode [55, 56]. Pentru fiecare produs final s-a luat 1 g de produs care a fost solubilizat în 50 mL de apă distilată, amestecul a fost agitat magnetic la 1150 rpm, timp de 5 min. Ulterior, soluția a fost plasată într-o eprubetă conică și centrifugată la 3000 rpm, timp de 5 minute, la 25°C, apoi cu o pipetă s-a luat 25 mL de supernatant și s-a transferat pe o sticlă de ceas, într-o capsulă de porțelan sau într-o cutie Petri, în prealabil cântărite, după care, acestea au fost introduse într-o etuvă cu termoreglare la 105°C, timp de 5 ore. La final, recipientul cu pulbere solidă a fost cântărită din nou. Procentul de solubilitate este calculată folosind ecuația:

**$S(\%) = 100 \times [(greutatea\ inițială\ a\ solventului\ (g) - greutatea\ pulberi\ rămasă\ după\ evaporare\ (g)) / greutatea\ inițială\ a\ solventului\ (g)]$ , în care greutatea inițială a solventului (g) = greutatea inițială a soluției (g) – greutatea pulberii (g)**

Eliberarea controlată a conținutului de principii active din pulberea de ceai instant s-a evaluat prin *testul de digestie in vitro* pentru a verifica dacă micro capsulele sunt capabile să protejeze principiile active volatile până când ajung în intestinul subțire, unde se așteaptă să fie eliberate. Această procedură este efectuată doar pentru probele care au prezentat cele mai bune rezultate pentru morfologie, textură, umiditate, solubilitate și eficiență de încapsulare. Pentru aceasta, s-a luat în determinări compoziția teoretică de simulare pentru salivă, suc gastric și suc intestinal, prezentate în Tabelul 1.

Din pulberile fine încapsulate de ceai instant antidiabetic se obțin soluțiile apoase concentrate prin dispersie într-un volum dat de apă, în raport gravimetric apă:pulbere de ceai instant de 5:1, folosind fie apă la temperatura camerei, fie la o temperatură dorită de consumator. Ceaiul concentrat se va consuma cald într-o cantitate preconizată de aplicare, între 200 și 1.600 mL/zi, în funcție de valoarea glicemiei: între 120 și 150 mg/dL - două cani de 100 mL/zi (una dimineața și una seara); între 150 și 200 mg/dL – două cani de 250 mL/zi (una dimineața și una seara); între 200 și 250 mg/dL – două cani de 400 mL/zi (una dimineața și una seara); între 250 și 300 mg/dL – două cani de 650 mL/zi (una dimineața și una seara); între 300 și 350 mg/dL – două cani de 800 mL/zi (una dimineața și una seara). Cantitatea zilnică poate fi suplimentată cu încă o cană de ceai după masa de prânz, cu același volum corespunzător domeniului de glicemie, când este necesar pentru pacient (prezența unui discomfort dat de ridicarea glicemiei pe fondul unui dezechilibru alimentar.





Produsul final obținut trebuie să corespundă din punct de vedere calitativ unor caracteristici preconizate de implicațiile practice ca sistem fitofarmaceutic, care se determină înainte de ambalarea finală pentru comercializare.

Pe baza evaluării caracteristicilor de calitate, produsele obținute sunt ambalate în borcane ermetic închise, cu capace prin înfiletare și depozitate până la comercializare în depozite cu climatizare, fără iluminare naturală. Borcanele sunt etichetate cu denumirea pulberii, conform scopului de utilizare, caracteristicile de calitate, data de fabricare și termenul de garanție.

### **Procesarea datelor experimentale cu discutarea aspectelor care au condus la revendicările cu grad de noutate**

*Eficiența uscării.* După procesul de uscare a pulberilor din cele opt plante cu principii active anti glicemice și a produselor finale sub formă de granule micro încapsulate s-a obținut un conținut de apă higroscopică de 4,5...4,8% pentru pulberile de plante și 3,0...3,5% pentru produsele fitofarmaceutice finale sub formă de pulberi de ceai instant.

*Morfologia, uniformitatea și diferența în tonalitatea culorii* celor două sisteme (pudrele de plante și produsul final sub formă de pulberi de ceai instant procesate prin nivelul 2), analizate cu stereolupa și microscopul optic în lumina albă (D50) a evidențiat o omogenitate și uniformitate granulometrică comparabilă pentru cele două sisteme luate în studiu, iar cei trei parametri morfologici de interes au fost: granulometria (diametrul pulberilor fiind între 0,10 și 1,0 mm), diametrul Foret (100 și 900  $\mu\text{m}$ ) și capacitatea de aglomerare prin compactare (bună).

*Greutatea specifică și densitatea aparentă în vrac* a pulberii celor opt plante și a produsului final sub forma de pulberi de ceai instant, permit evaluarea dintre o caracteristică intrinsecă (prima) și cea extrinsecă (a doua) a diferenței dintre efectul de micro încapsulare, aceste două caracteristici controlează porozitatea și dispersabilitatea la dizolvare. Astfel, pulberile au avut greutatea specifică cuprinsă între 0,35 și 0,40  $\text{g/cm}^3$ , iar cea aparentă în vrac între 0,25 și 0,30  $\text{g/cm}^3$ .

*Solubilitatea principiilor active în apă caldă la 100°C* a celor opt pulberi din plante medicinale cu efect anti glicemic sunt date în tabelul 3.

**Tabelul 3.** Solubilitatea în apă caldă a principiilor active din cele opt plante luate în lucru

| Componente anatomice ale plantei           | Solubilitatea în apă caldă*<br>(g/100g apă) |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Floare, frunze și rizom de pădăie          | 13,60-23,40                                 |
| Teci de la păstaia albă de fasole uscată   | 12,80-20,40                                 |
| Frunze de afin                             | 6,88-10,10                                  |
| Frunze și tulpină de urzică                | 12,50-21,80                                 |
| Frunze și scoarță de dud alb tânăr         | 6,25-11,30                                  |
| Frunze de dafin                            | 4,60-8,40                                   |
| Pulbere fină de semințe de schinduf        | 8,57-11,07                                  |
| Pulbere fină de rădăcină uscată de ghimbir | 15,20-18,30                                 |

\*Solubilitatea plantei în apă caldă este în funcție de arealul geografic, tipul solului și asolamentului în contextul dispunerii ca atare sau față de alte plante, perioada de recoltare, vârsta plantei, partea anatomică, procedeul de uscare și tehnologia de prelucrare

*Eliberare controlată a principiilor active din produsul final fitofarmaceutic procesat* până la faza a treia este, de asemenea, o caracteristică foarte importantă, ce permite evaluarea, în corelație cu morfologia, textura, greutatea specifică/densitatea în vrac, umiditatea și solubilitatea, a capacității de eliberare în cele trei medii de digestie in vitro prin determinări spectrofotometrice la lungimea de undă care oferă absorbția maximă ( $\lambda_{\text{max}}$ ), de exemplu pentru derivații de principii active fără grupe cromofore cu vanilină este la 525 nm, iar cu

salicilaldehidă la 498 nm. În tabelul 4 se prezintă  $\lambda_{\max}$  a principiilor active analizate spectral a probelor eliberate în urma digestiei in vitro și concentrațiile medii în moli/L pentru unele principii anti glicemice cu grupe cromofore eliberate prin testul simulat de digestie, aplicat pe pulberile încapsulate obținute conform procedeului din cele 10 plante.

**Tabelul 4.** Valoarea pentru  $\lambda_{\max}$ , extincție și concentrația unor principii active cromofore eliberate prin testul de digestie

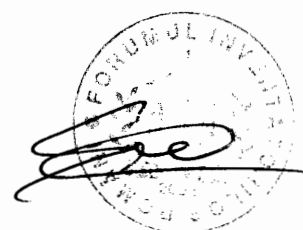
| Principiul activ cu grupări cromofore | $\lambda_{\max}$ (nm)                                         | Extincția, $\epsilon$ , (L x mol <sup>-1</sup> x cm <sup>-1</sup> ) | Concentrația (moli/L) |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Taninuri                              | 515 – 535, în apă la pH = 3                                   | 3.980                                                               | $7,5 \times 10^{-4}$  |
| Antocianine                           | 260 și 280 și 515 – 535, în apă la pH = 1, respectiv pH = 4,5 | 26.900                                                              | $1,4 \times 10^{-4}$  |
| Clorofile                             | 409, 428 și 650, în apă                                       | 111.000                                                             | $6,5 \times 10^{-3}$  |
| Riboflavona/cuercitina                | 444 și 510, în apă                                            | 22.000                                                              | $1,8 \times 10^{-3}$  |
| Cianidina                             | 535, în apă                                                   | 26.900                                                              | $9,5 \times 10^{-5}$  |
| Tartrazina                            | 426, în apă                                                   | 23.000                                                              | $6,5 \times 10^{-5}$  |
| Curcuma                               | 426 și 572, în apă                                            | 19.900-31.082                                                       | $3,0 \times 10^{-4}$  |
| Beta caroten                          | 453-456, 543, în ciclohexan                                   | 2.620-135310                                                        | $1,5 \times 10^{-3}$  |
| Curcumen                              | 287-303; 424-460                                              | 1.607                                                               | $8,2 \times 10^{-3}$  |

În urma acestui test s-a obținut o concentrație molară la nivelul mediului final de suc intestinal care a variat într-un domeniu foarte larg pentru principiile active analizate, între  $1,5 \times 10^{-3}$  și  $9,5 \times 10^{-5}$ . Valorile pentru concentrația lor este în funcție de o serie de factori, care au influențat planta de la germinare până la recoltare, apoi de arealul geografic, tipul solului și asolamentului în contextul dispunerii ca atare sau față de alte plante, perioada de recoltare, vârsta plantei, partea anatomica, procedeul de uscare și tehnologia de prelucrare,

Pe baza evaluării acestor caracteristici de calitate, produsele obținute sunt ambalate în borcane ermetic închise, cu capace prin înfiletare și depozitate până la comercializare în depozite cu climatizare, fără iluminare naturală. Borcanele sunt etichetate cu denumirea pulberii, conform scopului de utilizare (ceai reconfortant sau ceai pentru o afecțiune sau grup de afecțiuni), caracteristicile de calitate, data de fabricare și termenul de garanție.

## Referinte bibliografice

- [1] A. Nanditha, R.C. Ma, A. Ramachandran, C. Snehalatha, J.C.N. Chan, K.S. Chia, J.E. Shaw, P.Z. Zimmet, *Diabetes in Asia and the Pacific: implications for the global epidemic*, **Diabetes Care**, **39**(3), 2016, pp. 472–485. DOI: 10.2337/dc15-1536.
- [2] Y. Zheng, S.H. Ley, F.B. Hu, *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications*, **Nature Reviews Endocrinology**, **14**(2), 2018, pp. 88–98. DOI:10.1038/nrendo.2017.151.
- [3] M.A. Atkinson, G.S. Eisenbarth, A.W. Michels, *Type 1 diabetes*, **Lancet** **383**(9911), 2014, pp. 69–82.
- [4] E.W.M.T. ter Braak, A.M.E. Stades, *Type 1 diabetes*, **Diabetes and the Brain**, Book Series Contemporary Diabetes, Edited by: G.J. Biessels, J.A. Luchsinger, 2009, pp. 3–32. DOI: 10.1007/978-1-60327-850-8\_1.
- [5] R.A. DeFronzo, E. Ferrannini, L. Groop, R.R. Henry, W.H. Herman, J.J. Holst, F.B. Hu, C.R. Kahn, I. Raz, G.I. Shulman, D.C. Simonson, M.A. Testa, R. Weiss, *Type 2 diabetes mellitus*, **Nature Reviews Disease Primers**, **1**(1), 2015, Article Number: 15019. DOI: 10.1038/nrdp.2015.19.
- [6] K.M. Cowell, *Type 2 diabetes mellitus*, **Pediatrics in Review**, **29**(8), 2008, pp. 289–292. DOI: 10.1542/pir.29-8-289.
- [7] R. Kandimalla, V. Thirumala, P.H. Reddy, *Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal*, **Biochimica et Biophysica Acta -Molecular Basis of Disease**, **1863**(5), 2017, pp. 1078–1089. Special Issue SI, DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.08.018.
- [8] V. Lazar, L.M. Ditu, G.G. Pircalabioru, A. Picu, L. Petcu, N. Cucu, M.C. Chifiriuc, *Gut microbiota, host organism, and diet triologue in diabetes and obesity*, **Frontiers in Nutritions**, **6**, 2019, Article Number: 21. DOI: 10.3389/fnut.2019.00021.
- [9] R.H. Mallappa, C. Balasubramaniam, M.R. Amarlapudi, S. Kelkar, G.A. Adewumi, S. Kadyan, D. Pradhan, S. Grover, *Role of probiotics in the prevention and management of diabetes and obesity*, **Probiotics in the Prevention and Management of Human Diseases**, Academic Press, 2022, pp. 321–336.
- [10] N.P. Steyn, J. Mann, P.H. Bennett, N. Temple, P. Zimmet, J. Tuomilehto, J. Lindstrom, A. Louheranta, *Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes*, **Public Health Nutrition**, **7**(1A), 2004, pp. 147–165. Special Issue SI. DOI: 10.1079/PHN2003586.
- [11] E.A. Hu, A. Pan, V. Malik, Q. Sun, *White rice consumption and risk of type 2 diabetes: meta-analysis and systematic review*, **BMJ - British Medical Journal**, **344**, 2012, Article Number: 1454. DOI: 10.1136/bmj.e1454.
- [12] Z. Yin, W. Zhang, F. Feng, Y. Zhang, W. Kang,  *$\alpha$ -Glucosidase inhibitors isolated from medicinal plants*, **Food Science and Human Wellness**, **3**(3–4), 2014, pp. 136–174. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2014.11.003>.
- [13] X. Wu, C. Ma, L. Han, M. Nawaz, F. Gao, X.Y. Zhang, P.B. Yu, C.A. Zhao, L.C. Li, A.P. Zhou, J.A. Wang, J.E. Moore, B.C. Millar, J.R. Xu, *Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes*, **Current Microbiology**, **61**(1), 2010, pp. 69–78. DOI:10.1007/s00284-010-9582-9.
- [14] M.T. Khan, M. Nieuwdorp, F. Backhed, *Microbial modulation of insulin sensitivity*, **Cell Metabolism**, **20**(5), 2014, pp. 753–760.
- [15] H.M. Eid, M.L. Wright, N.V.A. Kumar, A. Qawasmeh, S.T.S. Hassan, A. Mocan, S.M. Nabavi, L. Rastrelli, A.G. Atanasov, P.S. Haddad, *Significance of microbiota in obesity and metabolic diseases and the modulatory potential by medicinal plant and food ingredients*, **Frontiere Pharmacology**, **8**, 2017, Article Number: 387. DOI:10.3389/fphar.2017.00387.



- [16] K. Chen, Y. Nakasone, K. Xie, K. Sakao, D.-X. Hou, *Modulation of allicin-free garlic on gut microbiome*, **Molecules**, **25**(3), 2020, Article Number: 682. DOI: 10.3390/molecules25030682.
- [17] H. Yan, J. Lu, Y. Wang, W. Gu, X. Yang, J. Yu, *Intake of total saponins and polysaccharides from *Polygonatum kingianum* affects the gut microbiota in diabetic rats*, **Phytomedicine**, **26**, 2017, pp. 45–54. DOI:10.1016/j.phymed.2017.01.007.
- [18] Y. Xie, M. Xiao, Y. Ni, et al., *Alpinia oxyphylla* miq. extract prevents diabetes in mice by modulating gut microbiota, **Journal of Diabetes Research**, **2018**, 2018, Article Number: 4230590. DOI: 10.1155/2018/4230590.
- [19] P.D. Cani, A.M. Neyrinck, F. Fava, C. Knauf, R.G. Burcelin, K.M. Tuohy, G.R. Gibson, N.M. Delzenne, *Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia*, **Diabetologia**, **50**(11), 2007, pp. 2374–2383. DOI:10.1007/s00125-007-0791-0.
- [20] C. Picard, J. Fioramonti, A. Francois, T. Robinson, F. Neant, C. Matuchansky, *Bifidobacteria as probiotic agents—physiological effects and clinical benefits*, **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, **22**(6), 2005, pp. 495–512.
- [21] S. Yun, H. Park, J. Kang, *Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on blood glucose levels and body weight in a mouse model of type 2 diabetes*, **Journal of Applied Microbiology**, **107**(5), 2009, pp. 1681–1686. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2009.04350.x.
- [22] G. Lin, X. Liu, X. Yan, D. Liu, C.F. Yang, B. Liu, Y.F. Huang, C. Zhao, *Role of green macroalgae *Enteromorpha prolifera* polyphenols in the modulation of gene expression and intestinal microflora profiles in type 2 diabetic mice*, **International Journal of Molecular Science**, **20**(1), 2019, Article Number: 25. DOI: 10.3390/ijms20010025.
- [23] Gr. Constantinescu, E.M. Hatieganu, **Plantele medicinale**, Ed. Medicala, Bucuresti, 1979.
- [24] \* \* \*, **Farmacopeea Romana**, ed.X, Ed. Medicala, Bucuresti, 1993.
- [25] J.L. Berdonces, *Historia de la fitoterapia*, **Natura Medicatrix**, **21**(3), 2003, pp. 142–152.
- [26] B.L.F. Restrepo, G.L.M. Gómez, R.G.C. de Ossar, *Conocimiento y consumo de bebidas aromáticas en jóvenes en la ciudad de Medellín, Colombia*, **Biotechnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial**, **10**(1), 2012, pp. 87–97. <http://www.scielo.org.co/pdf/bsaa/v10n1/v10n1a11.pdf>.
- [27] S. Barreira, A.M.N. Silva, C. Moutinho, E.J. Seo, M.E.F. Hegazy, T. Efferth, L.R. Gomes, *Effect of Extraction Methodology on the Phytochemical Composition for *Camelia sinensis* "Powdered Tea Extracts" from Different Provenances*, **Beverages**, **8**(1), 2022, Article Number: 13, DOI: 10.3390/beverages8010013,
- [28] K.C. Wilson, **Tea: Cultivation to Consumption**, Chapman & Hall, London, 1992.
- [29] G. Reineccius, **Flavor Chemistry and Technology**, Taylor & Francis, 2006, pp. 39–41.
- [30] J.O. Cardona, J.J.C. Barrientos, *Producción, uso y comercialización de especies aromáticas en la región Sumapaz, Cundinamarca*, **Revista Colombiana de Ciencias Hortícolas**, **5**(1), 2011, pp. 114–129.
- [40] F. Fretes, **Plantas medicinales y aromáticas—Una alternativa de producción comercial**, USAID, 2010. [https://www.usaid.gov/sites/default/files/documents/1862/plantas\\_medicinales.pdf](https://www.usaid.gov/sites/default/files/documents/1862/plantas_medicinales.pdf).
- [31] L.M. Hernandez, E.G. Xu, H.C.E. Larsson, R. Tahara, V.B. Maisuria, N. Tufenkji, (2019). *Plastic Teabags Release Billions of Microparticles and Nanoparticles into Tea*, **Environmental Science & Technology**, **53**(21), 2019, pp. 12300–12310. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b02540>.
- [32] W. Krueger, K. Willibert, *Instant tea product, based on fruit, herbs or tea, packed in sachets*, **Brevet DE29621553-U1**/10 Apr 1997.
- [33] S. Yang, X. Zhang, J. He, M. Yang, H. Lv, A. Yuan, M. Cai, X. Wang, T. Zhang, **Brevet CN112106862-A**,



- [34] Y. Liu, S. Han, F. Zhang, J. Wang, R. Xu, B. Jiang, *Fig instant tea powder comprises fig, rose, tea leaves, medlar, tea oil, hawthorn, and salt*, **Brevet CN110024878-A**/19 Jul 2019,
- [35] W. Qin, *A method to make instant tea powder*, **Brevete CN1081828-A**/16 Feb 1994 și **CN1031613-C**/24 Apr 1996.
- [36] F. Julienne, N. Delorme, F. Lagarde, *From macroplastics to microplastics: Role of water in the fragmentation of polyethylene*, **Chemosphere**, **236**, 2019, Article Number: 124409, DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.124409.
- [37] N. Lee, S. Kim, J. Lee, *Valorization of waste tea bags via CO<sub>2</sub>-assisted pyrolysis*, **Journal of CO<sub>2</sub> Utilization**, **44**, 2020, Article Number: 101414, DOI: 10.1016/j.jcou.2020.101414.
- [38] L.M. Hernandez, E.G. Xu, H.C.E. Larsson, R. Tahara, V.B. Maisuria, N. Tufenkji, (2019). *Plastic Teabags Release Billions of Microparticles and Nanoparticles into Tea*, **Environmental Science & Technology**, **53**(21), 2019, pp. 12300–12310. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b02540>.
- [39] J.C. Prata, J.P. da Costa, I. Lopes, A.C. Duarte, T. Rocha-Santos, *Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects*. **Science of the Total Environment**, **702**, 2019, Article Number: 134455, DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.134455.
- [40] S. Morita, *Prepn. of instant black tea*, **Brevet JP63185337-A**/30 Jul 1988.
- [41] J. Liu, S. Jin, *Instant tea powder processing method*, **Brevet CN1090974-A**/24 Aug 1994.
- [42] H. Chen, P. Cao, D. Fu, *Instant tea slice useful for human consumption, comprises tea powder slice made by compressing the instant tea powder slice*, **Brevet CN201123361-Y**/01 Oct 2008.
- [43] O. Bojor, O. Popescu, **Fitoterapia tradițională și modernă**, ediția a V-a, Ed. Fiat Lux, București, 2009.
- [44] S.S. Handa, S.P.S. Khanuja, G. Longo, D.D. Rakesh, **Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants**, International Centre for Science and High Technology, Italy, 2008.
- [45] K.A. Anju, S. George, M. Matew, T.S. Nasarin, R. Jenny, R.A. Elias, *Instant tea capsule useful for making tea, comprises whole milk powder, black tea powder, cane sugar powder, lactose powder, micro crystalline cellulose, encapsulated cardamom powder and maltodextrin*, **Brevet IN202241036241-A**/22 Jul 2022.
- [46] Y. Xu, *Houttuynia cordata instant tea powder spray drying device comprises e.g. drying chamber, the drying chamber is welded above the inlet is connected with an air inlet pipe, the air inlet pipe far away from the inlet is connected with a heater*, **Brevet CN210096960-U**/21 Feb 2020.
- [47] C. Li, X. Lu, N. Wang, Q. Liu, *Snow cherry mixed tea powder comprises snow cherry tea, jujube, yam, kudzu root, malt, and lotus leaf*, **Brevet CN113068755-A**/06 Jul 2021.
- [48] J. Sato, T. Kurusu, Y. Takahama, T. Kurisu, *Dry-granulating aq. extract solns. e.g. of tea-leaves*, **Brevet DE3515163-A**/31.Oct 1985.
- [49] K.K. Hasegawa, *Tea leaf extract prepn.*, **Brevete JP61146150-A**/03 Jul 1986 și **JP91034895-B**/24 Mai 1991.
- [50] R.L. Wickremasinghe, *Cold water-sol tea concentrates*, **Brevet DE2448264-A**/17 Apr 1975,
- [51] J.W. Brown, *Hybrid beverage dispenser for dispensing e.g. tea, has point of use portion having dispensing sections for dispensing beverage from different beverage types selected from group consisting blended ice beverages, carbonated beverages*, **Brevete WO2014189839-A1**/ 27 Nov 2014 și **US9346659-B2**/24 Mai 2016.
- [52] M. Minekus, M. Alminger, P. Alvito, S. Ballance, T. Bohn, C. Bourlieu, F. Carrière, R. Boutrou, M. Corredig, D. Dupont, C. Dufour, L. Egger, M. Golding, S. Karakaya, B. Kirkhus, S. le Feunteun, U. Lesmes, A. Macierzanka, A. Mackie, . . . A. Brodtkorb, A



- standardised static in vitro digestion method suitable for food – an international consensus*, **Food and Function**, **5**(6), 2014, pp. 1113–1124. <https://doi.org/10.1039/c3fo60702j>.
- [53] J.S. Amaya Cano, S. Segura Pacheco, F. Salcedo Galán, I. Arenas Bustos, C. Rincón Durán, M. Hernández, M. Carrión, *Formulation of a responsive in vitro digestion wall material, sensory and market analyses for chia seed oil capsules*, **Journal of Food Engineering**, **296**, 2021, 110460. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2020.110460>.
- [54] S.K. Dangwal, *Colorimetric methods of determination of menthol in air*, **Industrial Health**, **18**(4), 1980, pp. 187–193. <https://doi.org/10.2486/indhealth.18.187>.
- [55] L. Serna-Cock, C. Torres-León, A. Ayala-Aponte, *Evaluación de Polvos Alimentarios obtenidos de Cáscaras de Mango (*Mangifera indica*) como fuente de Ingredientes Funcionales*, **Información tecnológica**, **26**(2), 2015, pp. 41–50. <https://doi.org/10.4067/s0718-07642015000200006>.
- [56] E. Largo Ávila, M. Cortés Rodríguez, H.J. Ciro Velásquez, *Influence of Maltodextrin and Spray Drying Process Conditions on Sugarcane Juice Powder Quality*, **Revista Facultad Nacional de Agronomía Medellín**, **68**(1), 2015, pp. 7509–7520. <https://doi.org/10.15446/rfnam.v68n1.47839>.



### Revendicări

1. Compoziție sinergică antidiabetică și procedeu de obținere a pulberilor fine micro încapsulate cu dizolvare instant în apă rece sau caldă, **caracterizat prin aceea că**, în vederea obținerii unui supliment alimentar eficient pentru prevenirea, ameliorarea sau tratarea diabetului, se folosește un procedeu în două etape de lucru: (i) prepararea soluției concentrate de ceai obținut prin infuzie a unui amestec sinergic de opt pudrete de plante medicinale cu efect asupra ameliorării nivelului de glucoză din sânge (reglarea glicemiei), cum sunt: (a) floare, frunze și rizom de păpădie (*Taraxacum officinale*), (b) teaca de la păstaia albă de fasole uscată (*Phaseolus vulgaris*), (c) frunze de afin (*Vaccinium myrtillus*), (d) frunze și tulpină de urzică (*Urtica dioica*), (e) frunză și scoarță de dud alb tânăr (*Morus alba* - L.), (f) furnze de dafin (*Laurus nobilis*), (g) semințe de schinduf (*Trigonella foenum-graecum*) și (h) rădăcină de ghimbir (*Zingiber officinale*), în raport gravimetric de (a):(b):(c):(d):(e):(f):(g):(h) = 15:15:15:15:10:10:10:10, dispersate în apă deionizată în raport gravimetric de 1:4 și menținute timp de 10...15 min la temperatura de fierbere a apei, la care după filtrare se adaugă sub agitare, în raport gravimetric de 10:1, un aditiv organic tensioactiv, alimentar (netoxic), format din: 30% ciclodextrină cu grad de polimerizare mediu, 15% cazeinat de sodiu, 5% proteine de soia și 50% apă deionizată, cu efect de condiționare climatică, fotochimică și termică; (ii) urmată în etapa a doua de uscare cu un mini atomizor prin pulverizare (BÜCHI® B-290®) cu o rată de aspirație variind între 70 și 90%, format din: vasul cu ceai, ciclonul conic cu duză de purjare centrifugală (dispusă central superior), o pompă peristaltică, un sistem de încălzire în două trepte (la 120°C și 180°C) a calopurtătorului din azot gazos, tubul de aspirare a gazelor reziduale prin vacuum la 400...500 mm Hg, un filtru și un colector de pulbere, în care concentratul infuzat de plante aditivat cu substanțe pelculogene alimentare în raport gravimetric de 10:1 este trimisă în atomizor prin duza de pulverizare cu un debit de 4 mL/min (echivalent cu 15% din rata de pompare), urmată de uscarea acestei soluții prin atomizare când rezultă granule instant micro încapsulate in situ.

2. Compoziție sinergică antidiabetică și procedeu de obținere a pulberilor fine micro încapsulate cu dizolvare instant în apă rece sau caldă, **caracterizat prin aceea că**, soluția apoasă concentrată în principiile active din cele opt plante și cea din amestecul de aditivare pentru neaglomerare și stabilizare prin condiționare, se obține printr-un protocol de formulare compozițională, folosind rezultatele *studiului de compatibilitate* dintre principiile biologice active, pe baza *ratei de solubilitate* în apă caldă a componentilor extractibili (raportul dintre principiile bioactive și cele toxice) și respectiv cele de evaluare a *capacității de eliberare* graduală în salivă, sus gastric și suc intestinal a principiilor active din pulberile micro încapsulate, obținute prin atomizarea extractelor concentrate din plantele, când de fapt se efectuează *testul de digestie* prin simulare in vitro, asistat de analiza spectrofotometrică pentru determinarea principiilor activi remanenți/capacitatea de dizolvare, respectiv cea de eliberare controlată a conținutului de principii active.

3. Compoziție și procedeu de obținere, conform revendicărilor 1 și 2, **caracterizat prin aceea că**, în vederea asigurării calității produselor la nivelul primelor două faze ale fluxului tehnologic de obținere a ceaiului instant antidiabetic au la bază o serie de parametri de lucru specifici și anume: pentru prima fază cu implicarea plantelor uscate s-a determinat compoziția amestecului sinergic, umiditatea pulberilor fin divizate, mărimea sau gradul de finețe, condițiile de uscare, morfologia, granulometria, greutatea specifică și densitatea aparentă în vrac, iar pentru faza a doua de obținere a granulelor încapsulate prin aditivare cu o dispersie apoasă viscoasă format din: ciclodextrină, cazeinat de sodiu și proteine de soia cu rol de neaglomerare și stabilizare prin condiționare in situ, s-au determinat alți parametri de lucru, cum ar fi: uniformitatea granulelor și a filmului/peliculei de micro încapsulare, dispunerea granulometrică, temperatura de dizolvare și concentrația în principiile active eliberate la



trecerea graduală simulată prin trei stadii de digestie în salivă, suc gastric și suc intestinal, pentru a le garanta inocuitatea, funcționalitatea și calitatea, ca produs medicinal și alimentar.

4. Compoziție și procedeu de obținere, conform revendicărilor 1, 2 și 3, **caracterizat prin aceea că**, produsul final obținut trebuie să corespundă din punct de vedere calitativ unor caracteristici preconizate de implicațiile practice, ca sistem fitofarmaceutic, care se determină înainte de ambalarea finală pentru comercializare, iar pe baza evaluării acestor caracteristici de calitate, produsele finale obținute după condiționarea prin autoclavizare (având un conținut maxim de apă higroscopică de 4%) sunt ambalate în borcane din sticlă sau plastic ermetic închise, de capacitate impusă de termenul de garanție și depozitate până la comercializare în depozite cu climatizare, fără iluminare naturală, borcanele fiind etichetate având denumirea pulberii/compoziție, caracteristicile de calitate, data de fabricare și termenul de garanție.

5. Compoziție și procedeu de obținere, conform revendicărilor 1, 2, 3 și 4, **caracterizat prin aceea că**, în vederea obținerii ceaiului instant ca supliment alimentar, cu efect antidiabetic, la utilizare, într-un vas de băut cu volumul de 500...1000 mL se dispersează în apă caldă (60...80°C), sub agitare ușoară, pulberea fină micro încapsulată de principii bioactive, în raport gravimetric apă:produs fitofarmaceutic de 4:1, după dizolvarea totală această băutură se va consuma caldă într-o cantitate preconizată după nevoie și în funcție de scopul utilizării între 200 și 1.600 mL/zi, în funcție de valoarea glicemiei, astfel: între 120 și 150 mg/dL - două cani de 100 mL/zi (una dimineața și una seara); între 150 și 200 mg/dL – două cani de 250 mL/zi (una dimineața și una seara); între 200 și 250 mg/dL – două cani de 400 mL/zi (una dimineața și una seara); între 250 și 300 mg/dL – două cani de 650 mL/zi (una dimineața și una seara); între 300 și 350 mg/dL – două cani de 800 mL/zi (una dimineața și una seara). Cantitatea zilnică poate fi suplimentată cu încă o cană de ceai după masa de prânz, cu același volum corespunzător domeniului de glicemie, când este necesar pentru pacient (prezența unui discomfort dat de ridicarea glicemiei pe fondul unui dezechilibru alimentar.

