



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2020 00362

(22) Data de depozit: 26/06/2020

(41) Data publicării cererii:
28/01/2022 BOPI nr. 1/2022

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" DIN
CLUJ-NAPOCA (UMF-IH),
STR. VICTOR BABEȘ NR. 8,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:
• TOMUȚĂ IOAN, STR.NĂȘĂUD NR.22,
AP.19, CLUJ- NAPOCA, CJ, RO;
• HALES DANA, STR.DÂMBOVIȚEI, NR.22,
AP.32, CLUJ, CJ, RO

(54) COMPRIMATE MASTICABILE CU POLEN ȘI VITAMINA C
NATURALĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor comprimate masticabile cu polen și vitamina C naturală. Procedeu, conform invenției, constă în etapele de pulverizare a polenului de albine pulbere până la un grad de finețe de 200...800 μm, prepararea extractelor uscate din fructe de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze și standardizarea acestora în conținutul de acid ascorbic, respectiv, acid ascorbic și beta-caroten, prepararea comprimatelor masticabile prin amestecarea

a 100...500 părți în greutate polen, 45...100 părți extract standardizat, 25...50 părți miere ca agent liant și 75...150 părți glucoză, eventual un aromatizant, calibrarea umedă și uscată a granulatului și comprimarea acestuia, rezultând comprimate cu o greutate de 0,5...2 g, cu aspect marmorat, gust dulce și biodisponibilitate îmbunătățită.

Revendicări: 6



RO-135449 A2

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. <u>a 2020 00362</u>
Data depozit <u>26-06-2020</u>

39

COMPRIMATE MASTICABILE CU POLEN ȘI VITAMINA C NATURALĂ

Domeniul de aplicare a invenției. Invenția se referă la comprimate masticabile conținând o combinație de componente naturale, și anume polen, miere, glucoză și extracte standardizate în conținutul de vitamina C și/sau β -caroten, precum și la procedeul de obținere a acestora, fiind destinate fabricării și utilizării în industria fitofarmaceutică, nutraceutică și alimentară.

Stadiul tehnicii în domeniul obiectului invenției, cu menționarea dezavantajelor soluțiilor tehnice cunoscute. Interesul populației pentru produsele naturale a crescut considerabil în ultimii ani, ca urmare a promovării de către mass media a unui stil de viață sănătos, o componentă a acestei abordări fiind consumarea de produse naturale, printre care nutraceuticele. Polenul de albine a devenit din ce în ce mai apreciat odată cu promovarea stilului de viață sănătos, fiind recunoscut a fi un produs apiterapeutic valoros, cu mult potențial pentru aplicații medicale și nutriționale.¹ Compoziția chimică a polenului variază în funcție de originea geografică, botanică și de condițiile climatice,² fiind reprezentată de: carbohidrați 54.22% (18.50-84.25%), proteine 21.30% (4.50-40.70%), lipide 5.31% (0.41-13.50%), fibre 8.75% (0.15-31.26%) și cenușă 2.91% (0.50-7.75%). În plus, este compus din toți aminoacizii și acizii grași esențiali, aminoacizi liberi, vitamine în principal din complexul B, minerale esențiale, carotenoide și flavonoide. Dintre minerale, cele mai importante sunt potasiul 4951.61 mg/kg (3.06-13366.60 mg/kg), fosforul 4157.86 mg/kg (234.40-9587.00 mg/kg), calciul 1751.22 mg/kg (1.09-5752.19 mg/kg), magneziul 1246.99 mg/kg (44.00-4680.53 mg/kg), zincul 46.97 mg/kg (0.10-105.80 mg/kg) și fierul 197.41 mg/kg (2.60-1180.00 mg/kg). Fructoza 15.36 g/100g (4.9-33.48 g/100g), urmată de glucoză 13.41 g/100g (2.77-28.49 g/100g) și zaharoză 4.25 g/100g (0.05-9.02 g/100g), este principalul carbohidrat, iar restul de aproape 1% din zaharurile rămase din polen includ arabinoza, izomaltoza, melibioza, meleziotoza, riboza, trehaloza și turanoza. Conținutul fenolic total se regăsește în cantități de 30.59 mg echivalent acid galic/g (0.69-213.20 mg echivalent acid galic/g). Polenul se prezintă sub formă de granule de formă neregulată, cu gust floral și puțin dulce-amăru, textură pulverulentă, asemănătoare cu a cretei. Granulele de polen sunt un amestec de polen floral, nectar și secreții salivare ale albinelor, având dimensiunea de 1,4-4 mm. Polenul de albine poate fi recoltat cu ajutorul unor capcane fixate la intrarea în stupi, unde se colectează pe tăvi de pe picioarele posterioare ale albinelor. Polenul colectat astfel are un conținut ridicat



de umiditate și proprietățile sale încep să se degradeze după colectare. Prin urmare, polenul de albine trebuie consumat fie proaspăt, fie uscat rapid și cu atenție, pentru a reține nutriției. Conținutul mediu al componentelor principale din polenul uscat (la o temperatură de 40°C) este următorul: proteine (32.8%), inclusiv aminoacizi esențiali (11.5%); zaharuri (40.7%), în special fructoză și glucoză, dar și zaharoză (3.7%); lipide (12.8%), dintre care acizi grași (linoleic, γ -linoleic), fosfolipide și fitosteroli; vitamine hidrosolubile - C (0.19%), B₁, B₂, B₆; vitamine liposolubile - β -caroten (0.07%), vitaminele E și D; bioelemente (4.0%): macronutrienți (calciu, fosfor, magneziu, sodiu, potasiu) și micronutrienți (fier, cupru, zinc, mangan, siliciu, seleniu). Compoziția complexă a polenului face ca acesta să posede efecte antifungice, antimicrobiene, antivirale, antiinflamatoare, antioxidante, imunostimulatoare, și analgezice locale.^{3,4} Astfel, polenul de albine este apreciat pentru excelențele sale proprietăți nutritive și terapeutice, iar în prezent, consumat ca supliment alimentar. Acesta a fost recunoscut de lege ca supliment alimentar în Argentina, Brazilia și Elveția, unde normele sale standard de calitate fizico-chimică și microbiologică au fost instituite oficial.³

Mierea, un alt produs apicol natural, prezintă un potențial important antioxidant, antimicrobian, antiviral, antiinflamator, antimutagenic, citostatic și imunopresiv, puternic dependent de originea geografică, sursa florală, factorii sezonieri și climatici, precum și de procesul de producție. Componentele majore ale mierii sunt zaharurile ușor asimilabile (fructoza 25-45% și glucoza 20-40%), dar aceasta conține aproximativ 200 de compuși, incluzând aminoacizi, enzime, proteine, vitamine, minerale, cenușă, acizi organici și compuși fenolici și flavonoide, care au o contribuție esențială la activitatea sa biologică. Conținutul mineral al mierii este aproximativ 0,1-0,2% în mierea florală și în jur de 1% în mierea de mană, în funcție de originea botanică, dar și de originea geografică. Cel mai abundent element din miere este K, urmat de alte minerale precum P, Mg, Na, Fe și oligoelemente ca Mn, Cr, Se, Co, Zn, Cu, Ni, Pb, Cd etc. Este binecunoscut faptul că compușii fenolici sunt responsabili parțial de activitatea antimicrobiană a mierii. Cu toate acestea, concentrația de peroxid de hidrogen, care este generată de conversia glucozei intermediată de glucozoxidază, poate contribui la proprietățile antibacteriene ale mierii. Așadar, mierea este un produs natural cu compoziție chimică complexă, cu o valoare nutritivă extraordinară și un potențial terapeutic important.⁵ De asemenea, textura fluidă, vâscoasă și lipicioasă a mierii permite folosirea acesteia ca excipient liant în procesul tehnologic, în etapa de granulare.

Măceșele (*Cynosbati fructus*) conțin diverși compuși biologic activi, precum zaharuri, acizi organici, pectine, flavonoide, taninuri, carotenoide, acizi grași, vitamine (în special vitamina C și vitaminele B₁, B₂, K, PP, E), macro- și microelemente. Conform literaturii

științifice, conținutul de vitamina C din fructele de măceșe este mult superior celui găsit în citrice. Fructele de măceșe sunt cunoscute ca având cel mai mare conținut de vitamina C (30-1300 mg/100 g) dintre fructe și legume. Cunoștințele tradiționale și științifice au relevat potențialul acestora pentru beneficii nutritive și terapeutice semnificative în rândul antioxidanților naturali.⁶ *Fructele de cătină (Hippophae fructus)* sunt extrem de bogate în compuși bioactivi, precum lipide nesaturate, vitamine C și E, carotenoide, flavonoide, aminoacizi, oligoelemente, având proprietăți antiinflamatoare, hepatoprotectoare, anti-ulcerogenice, citoprotective, legate de obicei de activitatea antioxidantă. Vitamina principală din fructele de cătină este vitamina C, cu un conținut de aproximativ 400 mg/100 g.⁷ *Acerola (Malpighia emarginata)* este una dintre cele mai bogate surse naturale de acid ascorbic și conține o multitudine de fitonutrienți precum compuși fenolici, carotenoide, antocianine și flavonoide. Fructul de acerola conține o cantitate impresionantă de acid ascorbic, aproximativ 1500-4500 mg/100 g, care este de aproximativ 50-100 de ori mai mare decât cea din portocale sau lămâi. Datorită conținutului în fitonutrienți, aceste fructe prezintă o capacitate antioxidantă ridicată și o serie de proprietăți biofuncționale interesante, cum ar fi efectul de albire a pielii sau anti-îmbătrânire.⁸ *Fructele de merișor (Vaccinium vitis idaea fructus)* conțin vitamina C, vitamina E, acid benzoic, compuși polifenolici, inclusiv antociani și fibre. Merișoarele prezintă o activitate antioxidantă ridicată, datorată în principal nivelurilor ridicate de compuși polifenolici, inclusiv antociani.⁹ *Coacăzele (Ribes nigri fructus)* sunt, de asemenea, apreciate pentru conținutul ridicat de acid ascorbic.¹⁰

Comprimatele masticabile sunt utilizate pe scară largă în formele farmaceutice pediatrice și geriatrie și nu numai, datorită beneficiului adus categoriilor de pacienți care au dificultăți de înghițire. Aceste forme farmaceutice se administrează oral și se dezagregă în cavitatea bucală prin mecanismul de mestecare, apoi comprimatul mestecat cu textură moale se înghite, iar substanțele active sunt absorbite în tractul gastro-intestinal. Prin urmare, comprimatele masticabile pot îmbunătăți biodisponibilitatea, datorită faptului că nu este nevoie să parcurgă etapa dezagreării. De asemenea, pot îmbunătăți gradul de acceptare pentru unii pacienți, fiind mai comod de administrat prin faptul că apa nu este necesară pentru administrarea acestora. Factorii cheie ai formulării comprimatelor masticabile sunt excipienții, deoarece comprimatele masticabile trebuie concepute astfel încât să prezinte palatabilitate bună și să poată fi ușor mestecate și înghițite.^{11,12} Alegerea excipienților adecvați, care să îndeplinească funcțiile specifice în formularea comprimatelor, dar și să asigure proprietăți organoleptice satisfăcătoare ale acestora, este așadar esențială. Excipienții folosiți, în multe cazuri, trebuie să mascheze proprietățile organoleptice nedorite ale substanțelor active, în

special gustul lor amar neplăcut. Majoritatea excipienților nu prezintă însă caracteristici organoleptice corespunzătoare, așadar numărul de excipienți capabili să mascheze proprietățile organoleptice nedorite ale substanțelor active este limitat. Printre exemplele de excipienți utilizați la formularea comprimatelor masticabile se numără diluanții cu rol de îndulcitori (zahăr, glucoză, lactoză, manitol, sorbitol), aromatizanții (struguri, fructe de pădure, miere, vanilie, pentru gustul dulce; citrice, lemn dulce, căpșuni, cireșe, pentru gustul acru (acid); unt, condimente, amestec de citrice, amestec de fructe, pentru gustul sărat; lemn dulce, vin, mentă, alune, fenicul, grapefruit, pentru gustul amar) și coloranții (de obicei, complementari aromatizanților aleși).¹³ Glucoza (dextroza) se folosește pentru prepararea comprimatelor masticabile ca excipient diluant și liant, fie în granularea umedă, fie în procesele de comprimare directă. Datorită gustului dulce, îmbunătățește caracteristicile organoleptice ale formelor farmaceutice. Acest zahar ușor asimilabil este utilizat și ca agent terapeutic, fiind sursa de carbohidrați de elecție în cazul alimentării parenterale.¹⁴

Deși există pe piață câteva variante de produse cu polen, acestea se caracterizează prin următoarele aspecte comune: (1) se prezintă în general sub formă de comprimate clasice sau capsule, existând un singur produs pe piață sub formă de comprimate masticabile cu polen; (2) conțin o cantitate relativ mică de polen într-un comprimat/capsulă (100-500 mg), sau aceasta nu este declarată; un singur produs are o cantitate de 1420 mg polen/comprimat; (2) majoritatea acestor comprimate conțin excipienți sintetici, precum celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, dioxid de siliciu coloidal, polivinilpirolidonă; (3) vitamina C, asociată cu polenul, nu provine din surse naturale; (4) niciun produs nu conține miere, component apicol care completează proprietățile polenului.

În comprimatele masticabile care reprezintă invenția de față, se propune asocierea polenului cu vitamina C provenită din surse naturale (fructe de măceș, cătină, acerola, merișoare sau coacăze), miere și glucoză. Fructele de măceș (*Cynosbati fructus*), cătină (*Hippophae fructus*), acerola (*Malpighia emarginata*), merișor (*Vaccinium vitis idaea fructus*) sau coacăze (*Ribes nigri fructus*) sunt extrem de bogate în vitamina C, constituind o sursă potrivită pentru obținerea unor extracte standardizate.¹⁵ Aceste produse vegetale sunt extrem de complexe din punct de vedere al conținutului în substanțe active, astfel încât asocierea lor în comprimatele masticabile cu polen va îmbogăți lista de proprietăți ale comprimatelor. Produsul are calități superioare și datorită asocierii mierii de albine, care conține în principal zaharuri ușor asimilabile, dar și alți compuși, precum minerale, vitamine, aminoacizi, enzime, acizi organici, flavonoide și alți compuși fenolici, care contribuie la activitățile sale biologice antioxidante, antimicrobiene, precum și la calitatea sa de produs nutritiv. Glucoza, folosită ca



excipient diluant, îndeplinește și rolul de agent terapeutic, fiind sursa de carbohidrați de elecție în cazul alimentării parenterale, dar și pentru alte categorii de persoane, care au nevoie de un aport rapid de monozaharide ușor asimilabile.¹⁶

Problema tehnică pe care o rezolvă această invenție. La ora actuală, singurul produs pe bază de propolis sub formă de comprimate masticabile, este un preparat care conține polen, propolis și vitamina C, însă acesta nu conține miere. Toate celelalte produse cu polen existente pe piață se prezintă sub forma comprimatelor sau capsulelor. Problema tehnică pe care o rezolvă această invenție este obținerea unor comprimate masticabile care conțin doar principii active naturale: polen de albine, miere și extracte standardizate din fructe de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze. Atât polenul și mierea, cât și extractele standardizate imprimă o colorație caracteristică galben-maronie cu aspect marmorat, o aromă caracteristică produselor apicole, respectiv fructelor menționate mai sus, precum și un gust dulce datorat mierii, astfel încât nu mai este necesară adăugarea coloranților, aromatizanților și edulcoranților. În plus, gustul dulce se obține și cu ajutorul glucozei, o monozaharidă de culoare albă, solubilă în apă, folosită în industria farmaceutică, care prezintă atât proprietăți diluante, cât și proprietăți edulcorante, care vor oferi un gust plăcut produsului final. Comprimatele masticabile se obțin printr-un procedeu de granulare umedă și comprimare. Liantul folosit pentru obținerea granulatului este mierea sub formă de soluție apoasă sau hidroalcoolică, iar obținerea comprimatelor este realizată cu sau fără ajutorul unui lubrifiant (stearat de magneziu). Gustul imprimat de polen, neplăcut pentru unele persoane, este mascat de miere și glucoză.

Avantajele comprimatelor masticabile obținute sunt următoarele: (1) conțin o cantitate mare de polen, care este ușor de acceptat datorită gustului oferit de adăugarea mierii și a glucozei; (2) conțin doar principii active naturale (polen de albine, miere, vitamina C provenită din extracte standardizate din fructe de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze); (3) asocierea mierii cu rol tehnologic de liant în procesul de granulare al obținerii comprimate, alături de rolul său nutritiv și terapeutic; (4) comprimatele masticabile pot prezenta biodisponibilitate îmbunătățită, datorită faptului că nu este nevoie să parcurgă etapa dezagregării. (5) comprimatele masticabile pot fi mai ușor acceptate de către unii pacienți, datorită faptului că apa nu este necesară pentru administrarea acestora, prin urmare crește comoditatea administrării; (6) combinația de polen, miere, glucoză și extracte standardizate de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze oferă, pe lângă efectele antifungice, antimicrobiene, antivirale, antiinflamatoare, antioxidante, imunostimulatoare, și proprietăți organoleptice convenabile, respectiv o aromă naturală specifică produselor apicole și

extractelor naturale, un gust dulce datorat în special mierii și glucozei și o culoare galben-maronie cu aspect marmorat caracteristică polenului, astfel încât nu este necesară adăugarea aromatizanților, edulcoranților și coloranților.

Expunerea invenției, așa cum este ea revendicată. Invenția se caracterizează atât printr-o nouă asociere de produse naturale (polen, miere, extracte standardizate în vitamina C din fructe de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze), precum și printr-un procedeu de obținere a comprimatelor masticabile, care folosește mierea ca liant în procesul tehnologic de granulare umedă.

Soluția tehnică a invenției este reprezentată de prepararea comprimatelor printr-o metodă de preparare adecvată (mai jos fiind exemplificată metoda granulării umede și comprimării) și de determinarea proprietăților farmacotehnice ale acestora.

Procedeu de obținere a comprimatelor masticabile cu polen și vitamina C provenită din extracte standardizate de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze, va consta în parcurgerea următoarelor etape:

1. Obținerea polenului de albine pulbere. Polenul de albine va fi pulverizat printr-o metodă corespunzătoare la gradul de finețe a sitelor cu diametrul ochiurilor situat în intervalul 200-800 μm .
2. Prepararea extractelor uscate din fructe de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze, și standardizarea în conținutul de acid ascorbic, respectiv acid ascorbic și β -caroten, prevede parcurgerea următoarelor etape: (1) uscarea prin liofilizare sau la aer a fructelor coapte de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze; (2) mărunțirea fructelor uscate de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze la gradul de finețe al sitelor cu diametrul ochiurilor situat în intervalul 300-800 μm ; (3) extracția cu ajutorul unei soluții hidroalcoolice 50-70°, folosind un agitator magnetic (50-100 rpm) la temperatura camerei, timp de 24 de ore, filtrarea extractului hidroalcoolic și repetarea procesului încă de 2-3 ori pentru reziduul rămas, apoi reunirea soluțiilor extractive hidroalcoolice; (4) concentrarea soluției extractive totale, prin evaporarea solventului sub vid, la o temperatură de 40-50°C, până la maxim 5% materii volatile (extract uscat).
3. Standardizarea extractelor uscat din fructe de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze în ceea ce privește conținutul în acid ascorbic și conținutul în β -caroten.
4. Prepararea comprimatelor masticabile cu ajutorul polenului pulbere și a extractelor standardizate din fructe de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze, conform următoarelor etape: (1) amestecarea pulberilor, și anume a polenului de albine, a

extractului din fructe de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze, sau combinațiilor acestora, și a glucozei; (2) adăugarea treptată a soluției de liant, reprezentată de miere, sub formă de soluție apoasă sau hidroalcoolică; (3) calibrarea umedă a masei umede, folosind un granulator oscilant prevăzut cu o sită cu diametrul ochiurilor situat în intervalul 300-800 μm ; (4) uscarea granulatului în etuvă, la o temperatură cuprinsă în intervalul 30-60°C; (5) calibrarea uscată a granulatului, folosind un granulator oscilant prevăzut cu o sită cu diametrul ochiurilor situat în intervalul 300-800 μm ; (6) adăugarea opțională a unui aromatizant (ulei volatil), în funcție de proprietățile organoleptice ale granulatului obținut; (7) adăugarea opțională a unui lubrifiant, în funcție de proprietățile granulatului obținut; (8) comprimarea amestecului obținut, folosind ponoane potrivite pentru comprimatele masticabile, astfel încât să se obțină comprimate cu un conținut de minim 1000 mg polen.

Controlul caracteristicilor farmacotehnice ale granulatului și comprimatelor masticabile obținute:

Granulatul obținut se poate caracteriza din punct de vedere al curgerii, prin determinarea cineticii de tasare, conform metodei din monografia 2.9.36. Powder flow, din Farmacopeea Europeană ediția a 9-a.¹⁷

Comprimatele obținute pot fi caracterizate din punct de vedere al rezistenței mecanice, friabilității și dezagregării, conform metodelor din Farmacopeea Europeană, prezente în monografiile 2.9.8. Resistance to crushing of tablets, respectiv 2.9.7. Friability of uncoated tablets și 2.9.1. Disintegration of tablets and capsules.^{18,19,20} Comprimatele masticabile trebuie să prezinte rezistență mecanică redusă și dezagregare rapidă, caracteristici care permit mestecarea comprimatelor fără efort și obținerea unei mase cu textură moale și uniformă, care poate fi ușor înghițită.

Prezentarea elementelor de noutate și a avantajelor invenției revendicate, în raport cu stadiul tehnicii. Primul element de noutate, referitor la compoziția produsului, constă în faptul că produsul comprimate masticabile conține doar principii active naturale, în următoarea combinație: polen de albine, miere, vitamina C provenită din extracte standardizate din fructe de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze. Această combinație asigură, pe lângă efectele terapeutice caracteristice principiilor active, și proprietăți organoleptice convenabile, esențiale pentru formularea unor comprimate masticabile bine acceptate de pacienți, ceea ce face ca adăugarea aromatizanților, edulcoranților și coloranților să nu fie necesară. Dacă se va considera necesar, se pot adăuga uleiuri volatile cu rol de aromatizant. Un alt element de noutate, referitor la procesul tehnologic, constă în asocierea

polenului cu mierea, aceasta îndeplinind dublu rol: participă în procesul tehnologic de granulare ca excipient liant, și completează beneficiile polenului, ducând la obținerea unui produs valoros din punct de vedere energetic și nutritiv. Un aspect important este faptul că procesul tehnologic va fi dezvoltat și supravegheat în toate etapele de preparare: obținerea extractelor lichide, fluide și uscate, precum și obținerea produsului finit comprimate masticabile.

Avantajele comprimatelor masticabile obținute sunt următoarele: (1) conțin o cantitate mare de polen, care este ușor de acceptat datorită gustului oferit de adăugarea mierii și a glucozei; (2) conțin doar principii active naturale (polen de albine, miere, vitamina C provenită din extracte standardizate din fructe de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze); (3) asocierea mierii cu rol tehnologic de liant în procesul de granulare al obținerii comprimate, alături de rolul său nutritiv și terapeutic; (4) comprimatele masticabile pot prezenta biodisponibilitate îmbunătățită, datorită faptului că nu este nevoie să parcurgă etapa dezagregării. (5) comprimatele masticabile pot fi mai ușor acceptate de către unii pacienți, datorită faptului că apa nu este necesară pentru administrarea acestora, prin urmare crește comoditatea administrării; (6) combinația de polen, miere, glucoză și extracte standardizate de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze oferă, pe lângă efectele antifungice, antimicrobiene, antivirale, antiinflamatoare, antioxidante, imunostimulatoare, și proprietăți organoleptice convenabile, respectiv o aromă naturală specifică produselor apicole și extractelor naturale, un gust dulce datorat în special mierii și glucozei și o culoare galben-maronie cu aspect marmorat caracteristică polenului, astfel încât nu este necesară adăugarea aromatizanților, edulcoranților și coloranților.

Prezentarea unui exemplu concret de realizare a invenției. În continuare sunt prezentate trei exemple de realizare a invenției, dar fără a o limita. Similar, metoda poate fi aplicată astfel și în cazul altor extracte, preparate pornind de la produse vegetale diferite de cele prezentate în această descriere, sau folosind alți excipienți.

Exemplul 1.

100-500 g Polen

25-50 g Extract standardizat din fructe de măceșe

20-50 g Extract standardizat din fructe de acerola

25-50 g Miere

75-150 g Glucoză

Polenul de albine adus la gradul de finețe a sitelor cu diametrul ochiurilor situat în intervalul 200-800 μm , extractele din fructe de măceșe și acerola standardizate în conținutul

de vitamina C și β -caroten, și glucoza, se amestecă până la obținerea unui amestec omogen. Se adaugă treptat soluția de miere, sub formă de soluție apoasă sau hidroalcoolică. Ulterior, au loc etapele de calibrarea umedă (folosind un granulator oscilant prevăzut cu o sită cu diametrul ochiurilor situat în intervalul 300-800 μm), uscare la o temperatură cuprinsă în intervalul 30-60°C și calibrare uscată a granulatului (folosind un granulator oscilant prevăzut cu o sită cu diametrul ochiurilor situat în intervalul 300-800 μm). Granulatul obținut se comprimă folosind un ponson biconvex cu diametrul de 5-20 mm, astfel încât comprimatele obținute să cântărească câte 0,5-2 g.

Exemplul 2.

Prepararea comprimatelor masticabile este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarea diferență: adăugarea uleiului esențial de lămâie cu rol aromatizant, într-un procent cuprins în intervalul 0.05-0.2%, pentru îmbunătățirea proprietăților organoleptice ale comprimatelor.

Exemplul 3.

Prepararea comprimatelor masticabile este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarea diferență: folosirea extractelor standardizate din fructe de măceșe și cătină.

Exemplul 4.

Prepararea comprimatelor masticabile este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarea diferență: folosirea extractelor standardizate din fructe de măceșe și merișoare.

Exemplul 5.

Prepararea comprimatelor masticabile este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarea diferență: folosirea extractelor standardizate din fructe de măceșe și coacăze.

Exemplul 6.

Prepararea comprimatelor masticabile este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarea diferență: folosirea extractelor standardizate din fructe de acerola și cătină.

Exemplul 7.

Prepararea comprimatelor masticabile este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarea diferență: folosirea extractelor standardizate din fructe de acerola și merișoare.

Exemplul 8.

Prepararea comprimatelor masticabile este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarea diferență: folosirea extractelor standardizate din fructe de acerola și coacăze.

Exemplul 9.

Prepararea comprimatelor masticabile este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarea diferență: folosirea extractelor standardizate din fructe de cătină și coacăze.

Exemplul 10.

Prepararea comprimatelor masticabile este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarea diferență: folosirea extractelor standardizate din fructe de cătină și merișoare.

Exemplul 10.

Prepararea comprimatelor masticabile este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarea diferență: folosirea extractelor standardizate din fructe de coacăze și merișoare.

Referințe

-
- ¹ Nascimento AMCB, Luz GE. Bee pollen properties: uses and potential pharmacological applications- a review. *J Anal Pharm Res.* 2018;7(5):513-515.
 - ² Araújo JS, Chambó ED, Pereira de Carvalho Costa MA, Peixoto Cavalcante da Silva SM, Lopes de Carvalho CA, Estevinho LM. Chemical Composition and Biological Activities of Mono- and Heterofloral Bee Pollen of Different Geographical Origins. *Int J Mol Sci.* 2017;18:921; doi:10.3390/ijms18050921.
 - ³ Thakur M, Nanda V. Composition and functionality of bee pollen: A review. *Trends Food Sci Technol.* 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.001>.

- ⁴ Komosinska-Vassev, Olczyk P, Kafmierczak J, Mencner L, Olczyk K. Bee Pollen: Chemical Composition and Therapeutic Application. *Evid-Based Complementary Altern Med.* 2015;297425; <http://dx.doi.org/10.1155/2015/297425>.
- ⁵ Đogo Mračević S, Krstić M, Lolić A, Ražić S. Comparative study of the chemical composition and biological potential of honey from different regions of Serbia. *Microchem J.* 2020;152:104420.
- ⁶ Roman I, Stănilă A, Stănilă S. Bioactive compounds and antioxidant activity of *Rosa canina* L. biotypes from spontaneous flora of Transylvania. *Chem Cent J* 2013;7:73.
- ⁷ Pop EA, Diaconeasa ZM, Fetea F, Bunea A, Dulf F, Pintea A et al. Carotenoids, Tocopherols and Antioxidant Activity of Lipophilic Extracts from Sea Buckthorn Berries (*Hippophae rhamnoides*), Apricot Pulp and Apricot Kernel (*Prunus Armeniaca*). *Bulletin UASVM Food Science and Technology* 2015;72(2):169-76.
- ⁸ Prakash A, Baskaran R. Acerola, an untapped functional superfruit: a review on latest frontiers. *J Food Sci Technol.* 2018;55(9):3373–84.
- ⁹ Ross KA, Godfrey D, Fukumoto L. The chemical composition, antioxidant activity and α -glucosidase inhibitory activity of water-extractable polysaccharide conjugates from northern Manitoba lingonberry. *Cogent Food Agric.* 2015;1:1109781. doi: 10.1080/23311932.2015.1109781.
- ¹⁰ Walker PG, Viola R, Woodhead M, Jorgensen L, Gordon SL, Brennan RM et al. Ascorbic Acid Content of Blackcurrant Fruit is Influenced by Both Genetic and Environmental Factors. *Funct Plant Sci Biotechnol* 4(1):40-52.
- ¹¹ Sangnim T, Huanbutta K. Development and evaluation of taste-masked paracetamol chewable tablets using a polymer and/or wax dispersion technique. *J Drug Deliv Sci Tec* 2019; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101361>.
- ¹² U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets. Guidance for Industry.* 2018.
- ¹³ Renu, Dahiya J, Jalwal P, Singh B. Chewable Tablets: A Comprehensive Review. *TPI Journal.* 2015;4(5):100-5.
- ¹⁴ Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth edition, Pharmaceutical Press, London, 2009.
- ¹⁵ Gutzeit D, Baleanu G, Winterhalter P, Jerz G. Vitamin C Content in Sea Buckthorn Berries (*Hippophaë rhamnoides* L. ssp. *rhamnoides*) and Related Products: A Kinetic Study on Storage Stability and the Determination of Processing Effects. *JFS C: Food Chemistry* 2008;73(9):C615-20.
- ¹⁶ Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci.* 2013;36(10):587–97. doi:10.1016/j.tins.2013.07.001.
- ¹⁷ European Pharmacopoeia 9th edition. 2.9.36. Powder Flow.
- ¹⁸ European Pharmacopoeia 9th edition. 2.9.8. Resistance to crushing of tablets.
- ¹⁹ European Pharmacopoeia 9th edition. 2.9.7. Friability of uncoated tablets.
- ²⁰ European Pharmacopoeia 9th edition. 2.9.1. Disintegration of tablets and capsules.

REVENDICĂRI

1. Formă farmaceutică sub forma unor comprimate masticabile, **caracterizată prin** faptul că include în compoziția sa polen, miere, glucoză și extracte standardizate în conținutul de vitamina C și/sau β -caroten.
2. Compoziție farmaceutică, menționată la revendicările nr 1 și 2, **caracterizată prin** faptul că include cel puțin 900 mg polen.
3. Compoziție farmaceutică, menționată la revendicările nr 1 și 2, **caracterizată prin** faptul că poate include un ulei esențial cu rol aromatizant.
4. Procedeu de obținere a comprimatelor masticabile, menționate la revendicarea nr 1, **caracterizat prin** utilizarea mierii ca și agent liant.
5. Procedeu de obținere a unor comprimate masticabile, menționate la revendicările nr 1-4, **caracterizat prin** faptul că presupune procedee de extracție, de granulare umedă și de comprimare.
6. Procedeu de obținere a unor comprimate masticabile, menționat la revendicările nr 1-4, **caracterizat prin** faptul că presupune prepararea de extracte standardizate în conținutul de vitamina C și β -caroten, pornind de la fructe de măceșe, cătină, acerola, merișoare sau coacăze.