



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2021 00374

(22) Data de depozit: 29/06/2021

(41) Data publicării cererii:
30/12/2022 BOPI nr. 12/2022

(71) Solicitant:
• CENTRUL DE CERCETARE ȘI
PRELUCRARE A PLANTELOR
MEDICINALE "PLANTAVOREL" S.A.,
STR. CUZA VODĂ NR. 46, PIATRA NEAMȚ,
NT, RO

(72) Inventatori:
• CIUPERCĂ OANA TEODORA,
STR. PICTOR N. GRIGORESCU, NR. 3,
BL. E6, SC. A, AP. 8, PIATRA NEAMȚ, NT,
RO;

• ȚEBRENCU CARMEN ELENA,
STR. HANGULUI, NR. 11, PIATRA NEAMȚ,
NT, RO;
• IONESCU ELENA,
STR. ȘTEFAN CEL MARE NR. 60,
PIATRA NEAMȚ, NT, RO;
• RĂDUCANU ADINA ELENA,
STR. 1 DECEMBRIE, NR. 11, TUNARI, IF, RO

(54) SUPLIMENT ALIMENTAR CU ROL IMUNOMODULATOR

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un supliment alimentar cu rol imunomodulator. Suplimentul, conform invenției, este constituit din 92,6 mg pulbere din părți aeriene de rostopască, 43,2 mg extract uscat din rizomi de turmeric cu 95% curcuminoide, 30 mg pulbere din semințe de schinduf, 15,4 mg pulbere din rădăcini de păpădie, 8,9 mg vitamina C, 1,2 mg acetat de alfa-tocopherol 50%,

0,91 mg oxid de zinc, 325000 UI/g vitamina A, 100000 UI/g vitamina D, precum și agenți de formulare uzuali, produsul fiind sub formă de capsule gastrosolubile de 240 mg, având un conținut de alcaloizi totali exprimat în chelidonină de 0,131 mg/capsulă.

Revendicări: 3



SUPPLEMENT ALIMENTAR CU ROL IMUNOMODULATOR

82

Autori: Ciupercă Oana Teodora, Țebrencu Carmen Elena, Ionescu Elena, Răducanu Adina Elena

DESCRIEREA INVENTIEI

OFICIUL DE STAT PENITAU INVENTII SI MARCI	
Cerere de brevet de inventie	
Nr.	a 2021 00374
Data depozit	29-06-2021

Inventia se refera la un supliment alimentar cu rol imunomodulator obtinut din asocierea inovativa de pulberi si extracte din plante medicinale, vitamine si minerale. Suplimentul alimentar, conform inventiei, se prezinta sub forma de capsule gastrosolubile de 240 mg, constituit din 92,6 mg pulbere din parti aeriene de rostopasca (*Chelidonium majus*), 43,2 mg extract uscat din rizomi de turmeric (*Curcuma longa*) cu 95% curcuminoide, 30 mg pulbere din seminte de schinduf (*Trigonella foenum-graecum*), 15,4 mg pulbere din radacini de papadie (*Taraxacum officinale*), 8,9 mg acid ascorbic/vitamina C, 1,2 mg acetat de alfa-tocoferol 50%/vitamina E, 0,91 mg oxid de zinc/zinc, 70 mcg vitamina A (325 000UI/g), 0,48 mcg vitamina D3 (100 000 UI/g) si in rest, agent de incarcare, agent antiaglomerant, lubrefianti.

Pentru elaborarea formulei de asociere din suplimentul alimentar cu rol imunomodulator s-au evidenciat unele aspecte fitochimice referitoare la speciile vegetale din compozitie. Investigatiile fitochimice desfasurate au furnizat informatii referitoare la biomasa vegetala, dar mai ales la principiile active (metaboliti secundari) ce sunt raspunzatoare pentru efectul imunomodulator. Din punct de vedere clinic, imunomodulatorii pot fi clasificați în trei categorii: imunoadjuvanții utilizați pentru a spori eficacitatea vaccinurilor, imunosupresoarele administrate în tratamentele diferitelor boli autoimune și pentru a preveni respingerea transplantului si imunostimulantele nespecifice care sporesc rezistența organismului la infecție [1]. Există un număr tot mai mare de agenți naturali și produse pe bază de plante care sunt utilizate pentru a crește răspunsul organismului la boli. Clasele de fitocompuși cu efecte imunomodulatoare sunt clasificate după greutatea moleculară în două categorii principale: cu greutate moleculară mică (alcaloizi, taninuri, derivați fenolici, saponine) și cu greutate moleculară ridicată (lectine, polizaharide (poliholozide)) [2]. Compușii fenolici din plante si-au dovedit deja efectele benefice în bolile cardiovasculare, diabet și cancer, exercitând în principal efecte antioxidante și antiinflamatorii. Majoritatea polifenolilor derivati din plante influențează răspunsul imun nespecific, în principal prin îmbunătățirea fagocitozei și proliferarea macrofagelor și neutrofilelor. Conceptele de „imunomodulator”, „antiinflamator” și „antioxidant” sunt adesea strâns legate [3]. Compușii polifenolici sunt metaboliti secundari care au la baza o structura comuna a scheletului de carbon - unitatea fenilpropanoidă C6 – C3 [4]. În ceea ce privește acizii fenolici, se pot distinge două clase: derivați ai acidului benzoic (structura C6 – C1) și derivații acidului cinamic (structura C6 – C3). Acizii hidroxibenzoici includ acizii galici, p-hidroxibenzoici,

protocatehici, vanilici și siringici cu structură C6 – C1 [5]. Acizii hidroxicinamici sunt mai frecvenți decât acizii hidroxibenzoici și constau în principal din acizi p-cumarici, cafeici, ferulici și sinapici și, de asemenea, din esteri ai acidului cafeic cu acid chinic (acid clorogenic), acid tartric (acid cicoric) și acid 2-hidroxihidrocafeic (acid rosmarinic) [6]. Un alt fitocompus important cu potențial imunomodulator este și diosgenina. Este o sapogenină steroidă cunoscută pentru bioactivitatea sa, având proprietăți antiinflamatorii și antioxidante [7], dar și un rol protector în neoplazii [8], [9].

Aminoacizii joacă, de asemenea, un rol important în modularea sistemului imunitar. Rolurile de reglare ale aminoacizilor (de exemplu, glutamină, arginină, triptofan, cistină / cisteină, acid glutamic) în sistemul imunitar pot fi luate în considerare din două perspective, și anume, îmbunătățirea răspunsului imunitar care protejează indivizii de infecții și neoplasme maligne, și reducerea răspunsurilor excesive, cum ar fi inflamația și autoimunitatea [10].

Modularea răspunsului imun prin utilizarea unei combinații inovative de plante medicinale ca o posibilă măsură terapeutică a devenit un subiect atractiv pentru lumea științifică activă. Speciile vegetale precum rostopasca (*Chelidonium majus*), turmericul (*Curcuma longa*), schinduful (*Trigonella foenum-graecum*) și papadia (*Taraxacum officinale*) reprezintă surse valoroase de fitocompuși care prin puternica acțiune antiinflamatoare și antioxidantă pot influența răspunsul sistemului imunitar prin stimularea sau suprimarea acestuia, precum și prin îmbunătățirea rezistenței corpului la infecție. Inventia de față propune asocierea speciilor vegetale mai sus menționate cu vitaminele C, D₃, A, E și zinc cu scopul de a furniza suficienți micronutrienți capabili să satisfacă cerințele sistemului imunitar și să moduleze diferite funcții fiziologice. Prezența micronutrienților în inventia propusă îmbunătățește biodisponibilitatea produsului. Prezența acestor micronutrienți a fost motivată de existența în materiile vegetale a unor grupe de principii active cunoscute în literatura de specialitate pentru acțiunea lor antioxidantă și antiinflamatoare (curcuminoide, acizi fenolici, flavone, aminoacizi, saponine, fitosteroli) [11], [12].

Pentru condiționarea corectă a suplimentului alimentar cu rol imunomodulator au fost utilizate ingrediente inerte (agent de încărcare, agent antiaglomerant, lubrefianți) în proporții bine definite pentru a asigura un flux optim de obținere a produsului.

Fiecare specie utilizată în suplimentul alimentar cu rol imunomodulator a fost caracterizată din punct de vedere al compoziției chimice și utilizărilor în conformitate cu datele din literatura de specialitate.

✓ **Partea aeriană de rostopasca (*Chelidonium majus* L.)** are o varietate de activități farmacologice (imunomodulatoare, antiinflamatoare, antimicrobiană, anticancerigenă, hepatoprotectoare, analgezică etc.) [13]. Caracteristicile imunostimulatoare au fost cercetate în mai multe experimente, cum ar fi generarea de celule killer activate, proliferarea splenocitelor, activarea macrofagelor și testul celulelor formatoare de macrofage-colonie granulocit (GM-CFC) și s-a dovedit activitatea mitogenă atât pe celulele splinei cât și pe celulele măduvei osoase [14].

Proprietățile imunomodulatoare se atribuie în principal conținutului în polifenoli și polizaharide, dar și aminoacizilor și sterolilor, care au activitate mitogenă asupra splinei și celulelor măduvei osoase. De asemenea cresc numărul de celule care formează colonii de macrofage granulocite și în plus, suprimă răspunsul imun local [15]. Conținutul în alcaloizi (chelidonina) precum și derivații hidroxicinamici și flavonoizii sunt susceptibile de a contribui semnificativ la atenuarea răspunsurilor inflamatorii prin reducerea nivelurilor și a expresiei genice a mai multor mediatori și enzime în țesuturi [16].

✓ **Rizomii de turmeric (*Curcuma longa*)** au în compoziție curcumina. Eficacitatea curcuminei este atribuită capacității de modulare a multiplelor molecule de semnalizare la nivel celular, proprietățile antioxidante și antiinflamatorii fiind cele două mecanisme primare care explică majoritatea beneficiilor asupra sănătății (s-a dovedit îmbunătățirea markerilor sistemici ai stresului oxidativ și creșterea activităților serice ale antioxidanților, cum ar fi superoxid dismutaza - SOD) [17]. S-a demonstrat că suprimă inflamația prin diferite mecanisme (blochează activarea factorului de transcripție-factor nuclear NF-kB), fiind un mediator major al inflamației în majoritatea bolilor [18]. O căutare pe www.clinicaltrials.gov indică faptul că peste 35 de studii clinice cu curcumina sunt în desfășurare. Cele mai comune boli umane pentru care curcumina este evaluată sunt cancerul, sindromul colonului iritabil, afecțiuni inflamatorii, artrita, afecțiuni neurologice și diabetul.

✓ Studiile efectuate asupra **radacinii de papadie (*Taraxacum officinalis* L.)** au evidențiat efectele contradictorii ale diferitelor extracte și compuși izolați asupra sistemului imunitar (unele prezentând inhibiție și altele, stimulări ale factorului de necroză tumorală). Acest lucru sugerează faptul că papadia are diverse efecte asupra populațiilor de limfocite sau țesuturi ale corpului și poate modula reacțiile imune prin conținutul în polizaharide [19]. Există studii care atestă că poate restabili funcția imunitară indusă experimental la animale prin creșterea mediată a celulelor (imunitate umorală și non-specifică). Păpădia este un eficient agent imunitar care stimulează imunitatea mediată de celule și susține selectiv polarizarea Th1 în condiții normale și imun compromise. Acest lucru poate fi atribuit prezenței acidului cicoric, un component major al extractului de păpădie (acidul cicoric crește răspunsul imun prin modularea căilor CD28 / CTLA-4 și Th1 la șoarecii supuși stresului cronic) [19].

✓ **Semintele de schinduf (*Trigonella foenum-graecum*)** prezintă efecte imunomodulatoare prin două modalități: specifică și nespecifică, cu acțiuni de stimulare a macrofagelor. Macrofagele sunt o parte integrantă a sistemului imunitar, acționează ca linie primară de apărare împotriva infecțiilor prin fagocitoză și uciderea celulelor fagocitare, microbicide și tumoricide afectate. Macrofagele interacționează cu limfocitele și reglează răspunsul imun. Semintele de schinduf sunt o sursă bogată de fibre dietetice și mucilagii (aproximativ 28%), ambele inducând stimularea

macrofagelor și o cantitate mică de fier sub formă organică, care poate fi absorbită ușor. Principiile active din schinduf facilitează stimularea hematopoietică în măduva osoasă [20].

Dezvoltarea, menținerea și funcționarea celulelor imune depind în mare parte de o nutriție adecvată, în toate etapele vieții. Vitaminele A, C, D, E și zinc sunt doar câțiva micronutrienți care au efecte imunomodulatoare, antioxidante și/sau antiinflamatoare care pot influența capacitatea organismului uman de a genera răspuns imun în cazul afectării de boli infecțioase. Un aport inadecvat de micronutrienți în orice stadiu al vieții poate afecta diferite funcții ale organismului uman, cu precădere funcția imună care se manifestă prin scăderea rezistenței la infecții și o creștere a severității simptomelor. De exemplu, deficitul de zinc poate crește atrofia timică, scade numărul și activitatea limfocitelor și crește stresul oxidativ și inflamația prin modificarea producției de citokine [21]. Ca urmare, riscul apariției tuturor tipurilor de infecție (bacteriene, virale și fungice), dar mai ales diaree și pneumonie, este crescut [22]. Carența de vitamina C crește susceptibilitatea la infecții, cum ar fi pneumonia [23], din cauza nivelului scăzut de antioxidanți care nu sunt în măsură să contracareze stresul oxidativ observat în pneumonie [24]. Creșterea producției de specii reactive de oxigen în timpul răspunsului imun la agenții patogeni poate scădea nivelul vitaminei C din organism [24]. Deficitul de vitamina D crește riscul de infecție și boli autoimune cum ar fi scleroza multiplă și diabetul, probabil legate de activitatea receptorilor de vitamina D, care se găsesc în sistemul imunitar [26, 27].

Suplimentarea personalizată, cu suplimente alimentare recomandate în funcție de nevoile specifice ale organismului, poate contribui la asigurarea unui sistem imun cu funcție optimă.

Suplimentul alimentar conform invenției reprezintă o asociere optimă de active vegetale, vitamine și minerale, menită să determine un efect sinergic datorat compoziției fitochimice cu potențial imunomodulator. Substanțele bioactive din semintele de schinduf (mucilagii, steroli (diosgenina), aminoacizi (L-leucina, L-izoleucina, L-metionina, acid glutamic, L-treonina, glicina, L-arginina, L-histidina și L-lizina), partea aeriană de rostopasca (acizi fenolici (acid cafeic), flavone (rutin) și alcaloizi (chelidonină)), radacina de papadie (acizi fenolici (acid cafeic și acid cichoric), polizaharide) [11], rizomii de turmeric (curcuminoide 95%, acid clorogenic, izoramnetin) [17] asociate cu vitaminele A, D₃, E, C și minerale – zinc, asigură obținerea unui efect imunomodulator datorat acțiunii antioxidante și antiinflamatoare a acestora și poate reprezenta o soluție în susținerea sistemului imunitar și stării bune de sănătate.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- Suplimentul alimentar cu rol imunomodulator conform invenției prezintă o compoziție inovativă justificată de asocierea de pulberi de plante medicinale (rostopasca, schinduf, papadie), extract de turmeric (95% curcuminoide), vitamine (C, D₃, A, E) și minerale (zinc), care acționează în mod sinergic, modulând răspunsul imun. Valoarea terapeutică a plantelor din compoziție are la

bază relația dintre structura chimică a principiilor active și acțiunea lor fitoterapeutică pe care o exercită asupra elementelor reactive ale organismului. Aceasta combinație optimă între plante medicinale, vitamine și minerale garantează efectul urmărit.

- Conform studiilor dezvoltate în această direcție și în urma caracterizării din punct de vedere fitochimic suplimentul alimentar cu rol imunomodulator conform invenției deține calități de influențare a funcțiilor sistemului imunitar datorită prezenței fitoconstituenților de tipul: compuși fenolici, 95% curcuminoide, polizaharide, aminoacizi, fitosteroli, chelidonina care pot determina modificări ale răspunsului biologic amplificând diferitele răspunsuri imune, cum ar fi activarea și proliferarea limfocitelor și stimularea macrofagelor, precum și prezenței vitaminelor A, D₃, E, C și mineralelor – zinc, care asigură cantitatea suficientă de micronutrienți și crește biodisponibilitatea produsului satisfăcând nevoile specifice ale organismului.

- Conținutul de vitamine și minerale din compoziția produsului supus invenției asigură un necesar de micronutrienți menit să potențeze efectul imunomodulator generat de prezența activelor de natură vegetală din compoziție. Conținutul de micronutrienți, raportat la doza zilnică, se încadrează în valorile nutriționale de referință conform Reg.UE 1169/2011.

- Conținutul chimic și biochimic al produsului supus invenției explică efectul benefic al acestuia în menținerea stării de sănătate prin echilibrarea sistemului imunitar și buna funcționare a organismului.

- Profilul imunologic al suplimentului alimentar cu rol imunomodulator s-a bazat predominant pe un cumul de acțiuni: antioxidantă (*scăderea stresului oxidativ*) și antiinflamatoare (*modularea fenotipul macrofagelor de la pro-inflamatorii la antiinflamatorii*) datorate fitocomplexului multicomponent care acționează în mod specific și a micronutrienților prin acțiune nespecifică.

- Procedul de obținere a suplimentului alimentar cu rol imunomodulator asigură existența în produsul finit a compușilor bioactivi responsabili de acțiunea imunomodulatoare.

- Suplimentul alimentar cu rol imunomodulator conform invenției prezintă avantajul de a se prezenta sub formă de capsule gastro-solubile, gelatinoase tari. Această formă de condiționare asigură protecția amestecului de ingrediente active și inactive, de acțiunea daunătoare a agenților atmosferici, face posibilă dirijarea locului absorbției substanțelor bioactive din compoziție, facilitează administrarea acestuia. Capsulele gastro-solubile, gelatinoase tari se supun ușor deglutiției, având administrare facilă.

- Suplimentul alimentar cu rol imunomodulator conform invenției este lipsit de toxicitate deoarece are în compoziție plante medicinale utilizate în medicina populară, în industria alimentară și farmaceutică.

Exemplu de realizare a inventiei

17

Ingredientele active si inactive care au stat la baza obtinerii suplimentului alimentar cu rol imunomodulator conform inventiei au fost cantarite conform retetei de fabricatie. Cele active au fost reprezentate de ingredientele vegetale: pulberi obtinute din *parti aeriene de rostopasca, seminte de schinduf, radacini de papadie*, extract uscat obtinut din *rizomi de turmeric (95% curcuminoide)*, *vitaminele: A, D₃, C, E si mineralele reprezentate de zinc (sub forma de oxid de zinc)*. Ingredientele inactive au fost reprezentate de: agent de incarcare, agent antiaglomerant si lubrefianti. Activele vegetale sub forma de pulberi au fost omogenizate, amestecul pulverulent rezultat fiind umectat prin pulverizare, sub amestecare continua, cu un lichid de aglutinare reprezentat de o solutie de alcool etilic de concentratie 70% v/v. Raportul de umectare folosit a fost de 150% (ml/g). Masa umectata rezultata a fost transformată în granule umede prin granulare pe un sistem de site cu plasa de inox. Granulele obținute au fost colectate si uscate in etuva de uscare, timp de 40 minute, la 70-80°C. Masa de granule uscate a fost sortata, urmarindu-se să rezulte un material granulat uscat omogen, optim pentru procesul de incapsulare. Peste masa de granulat s-au adus si celelate ingrediente active (extract din rizomi de turmeric, vitaminele A, D₃, C, E si zincul), efectuandu-se o amestecare eficienta a acestora care să asigure repartitia uniformă a substanțelor active în întreaga masă. Masa granulata de ingrediente active a fost amestecata cu masa de ingrediente inactive care a fost in prealabil sitata in scopul omogenizarii. A rezultat amestecul granulat omogen ce a fost conditionat sub forma de capsule gastrosolubile, marimea 0, cu ajutorul unei masini de incapsulat industriale. S-au obținut capsule cu masa constanta. Pe durata procesului de incapsulare se verifică masa medie a capsulelor conform monografiei *Capsulae* din Farmacopeea Romana, editia a X-a, 2000 [28]. Capsulele rezultate au fost evaluate din punct de vedere fizico-chimic si microbiologic. Evaluarea s-a efectuat in laboratoarele CCPPM Plantavorel S.A.. Compozitia fitochimica a capsulelor s-a evidentiat prin analiza calitativa (teste specifice de identificare a principiilor active urmarite) si cantitativa (spectrofotometrie UV-VIS). De asemenea s-a efectuat analiza organoleptica, timpul de dezagregare si uniformitatea masei capsulelor. Rezultatele obtinute au indicat ca din punct de vedere fitochimic calitativ in compozitia capsulelor de supliment alimentar cu rol imunomodulator conform inventiei exista fitoconstituenti din clasa aminoacizilor si sterolilor responsabili de efectul urmarit. O atentie deosebita s-a acordat si continutului de alcaloizi totali exprimat in chelidonina, considerat parametru de siguranta in utilizare, dar si parametru de control in elaborarea inventiei. Acesta a fost determinat spectrofotometric prin aplicarea unei metode de analiza interna validata in laboratoarele CCPPM Plantavorel SA. Rezultatele obtinute au indicat faptul ca in compozitia capsulelor de supliment alimentar cu rol imunomodulator conform inventiei exista un continut de alcaloizi totali exprimat in chelidonina (0,131mg/capsula) care asigura si completeaza efectul imunomodulator urmarit. Din punct de vedere organoleptic suplimentul alimentar cu rol

imunomodulator conform inventiei s-a prezentat sub forma de capsule gastro-solubile, gelatinoase tari, marimea 0 (zero), fara gust si fara miros, opace. Capsulele de supliment alimentar cu rol imunomodulator conform inventiei au o masa medie de 0,2437 g \pm 3,1% si un timp de dezagregare de 11 minute. Analiza microbiologica a suplimentului alimentar cu rol imunomodulator, efectuata pe baza criteriilor / specificatiilor Farmacopeei Europene editia 6.0, 2008 [29] a evidentiat ca acesta este sigur: numarul total de germeni $2,7 \times 10^3$ cfu/g, drojdii/mucegaiuri <10 cfu/g sau ml, *E. coli* si *Salmonella* absente si enterobacterii <10 cfu/g. Produsul supus inventiei se ambaleaza in flacoane din plastic avizate pentru industria alimentara sau industria farmaceutica. Flacoanele se pastreaza in spatii curate si uscate, la temperaturi mai mici de 25°C, ferite de lumina soarelui sau de alte surse de caldura. Flacoanele sunt manipulate si transportate astfel incat sa nu fie deteriorate, trebuie sa fie protejate de umiditate si temperatura mai mare de 25°C. Produsul supus inventiei este natural, usor de administrat, nu polueaza mediul inconjurator si ca urmare nu sunt necesare precautiile speciale pentru eliminarea reziduurilor.

Suplimentul alimentar cu rol imunomodulator conform inventiei se administreaza intern, la adulti, cate 2 capsule de 2 ori pe zi, inainte de masa, fara a se depasi doza recomandata pentru consumul zilnic. A nu se lasa la indemana si vederea copiilor. A nu se consuma de catre persoanele alergice la oricare dintre ingredientele produsului, de catre femeile insarcinate sau care alapteaza, de catre persoane care sufera de obstructii biliare sau litiaza biliara. Continutul de vitamine si minerale din compozitia produsului supus inventiei asigura un necesar de micronutrienti a caror valoare per doza zilnica recomandata se incadreaza in valoarea nutritionala de referinta (VNR) conform Regulamentului UE nr. 1169/2011, anexa XIII, partea A – Consumul zilnic de referinta de vitamine si minerale (adulti). Astfel, raportand la doza zilnica recomandata – 4 capsule (2 capsule de doua ori pe zi), procentul din VNR este de 45% pentru vitamina C, 38% pentru vitamina D₃, 35% pentru vitamina A, 40% pentru vitamina E si 36% pentru zinc.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Sethi J., Singh J., (2015), *Role of Medicinal Plants as Immunostimulants in Health and Disease*. *Annals of Medicinal Chemistry Research* 1(2): 1009.
- [2] Venkatalakshmi, P., Vadivel, V., Brindha, P. (2016), *Role of phytochemicals as immunomodulatory agents: A review*, *International Journal of Green Pharmacy*,10(1):1-9.
- [3] Grigore A. (2017), *Plant Phenolic Compounds as Immunomodulatory Agents* <http://dx.doi.org/10.5772/66112>, [https://www.intechopen.com/books/Plant Phenolic Compounds as Immunomodulatory Agents](https://www.intechopen.com/books/Plant-Phenolic-Compounds-as-Immunomodulatory-Agents).
- [4] Istudor V. (1998), *Pharmacognosy, phytochemistry, phytotherapy*, Ed, Bucuresti: Medicala.
- [5] Balasundram N., Sundram K., Samman S., (2006), *Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: antioxidant activity, occurrence, and potential uses*. *Food Chemistry* 99:191–203. doi: 10.1016/j.foodchem.2005.07.042.
- [6] Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémésy C., Jiménez L., (2004), *Polyphenols: food sources and bioavailability*. *American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5):727–747.
- [7] Manivannan J., Arunagiri P., Sivasubramanian J. and Balamurugan E., (2013), *Diosgenin prevents hepatic oxidative stress, lipid peroxidation and molecular alterations in chronic renal failure rats*, *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, vol. 3, no. 3, pp. 289–294.
- [8] Huang B., Du D., Zhang R. et al., (2012), *Synthesis, characterization and biological studies of diosgenylanalogues*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 22, no. 24, pp. 7330–7334.
- [9] Chen Y., Tang Y.-M., Yu S.-L. et al., (2015), *Advances in the pharmacological activities and mechanisms of diosgenin*, *Chinese Journal of Natural Medicines*, vol. 13, no. 8, pp. 578–587.
- [10] Yoneda J., Andou A., Takehana K., (2009), *Regulatory Roles of Amino Acids in Immune Response*, *Current Rheumatology Reviews* Volume 5 , Issue 4, DOI : 10.2174/157339709790192567
- [11] Ciupercă O. T., Țebrencu C. E., Onisei T., Răducanu, A.E. (2019) *Innovative Association of Medicinal Species with Potential for Use in Food Supplements with Immunomodulatory Effects*. In *Proceedings of International Symposium ISB-INMA - Agricultural and Mechanical Engineering*; pp. 684–694.
- [12] Răducanu, A.E., Tihăuan B.-M., Marinaș I.C., Ciupercă O.T., Țebrencu C.E., Ionescu E., Onisei T., (2021) *The Biological Effects of Novel Nutraceuticals with Curcuminoids and Other Plant-Derived Immunomodulators and Pre-Probiotics*. *Pharmaceutics*, 13, 666. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050666>.

- [13] PDR for Herbal medicines, second edition, Medical Economics Company, Montvale, New Jersey, ISBN 1-56363-361-2, pag 169, 2000.
- [14] Song J-Y., Yang H-O., Pyo S-N., Jung I-S., Yi S-Y., Yun Y-S., (2002), *Immunomodulatory activity of protein-bound polysaccharide extracted from Chelidoniummajus*, Medicinal Chemistry & Natural Products, 25:158.
- [15] Biswas S.J.,(2013) - *Chelidonium majus: a review on pharmacological activities and clinical effects*, Global Journal of Research on Medicinal Plants and Indigenous Medicine, Volume 2(4): 238–245.
- [16] Zielińska S., Jezierska-Domaradzka A., Wójciak-Kosior M., Sowa I., Junka A., Matkowski A.M., (2018) - *Greater Celandine's Ups and Downs – 21 Centuries of Medicinal Uses of Chelidonium majus From the Viewpoint of Today's Pharmacology*, Frontier of Pharmacology, 9.
- [17] Sabir S.M.; Zeb A.; Mahmood M.; Abbas S.R.; Ahmad Z.; Iqbal N., (2021) *Phytochemical Analysis and Biological Activities of Ethanolic Extract of Curcuma Longa Rhizome*. Brazilian J. Biol., 81, 737–740.
- [18] Hewlings S.J., Kalman D.S., (2017) - *Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health*, Foods, 6(92):2-11 Doi:10.3390/foods6100092.
- [19] Kour K., Bani S., Lal Sangwan P., Singh A., (2016) - *Upregulation of Th1 polarization by Taraxacum officinale in normal and immune suppressed mice*, Current Science, 111(4):671-685.
- [20] Pati S., (2014) - *Holistic approach of Trigonella foenum-graecum in Phytochemistry and Pharmacology- A Review*, Current Trends in Technology and Science, 3(1), ISSN : 2279-0535.
- [21] Savino W., Dardenne M., (2010) - *Nutritional imbalances and infections affect the thymus: Consequences on T-cell-mediated immune responses*, Proceedings of Nutrition Society, 69, 636–643.
- [22] Calder P., Prescott S., Caplan M., (2007) - *Scientific Review: The Role of Nutrients in Immune Function of Infants and Young Children; Emerging Evidence for Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids*; Mead Johnson & Company: Glenview, IL, USA.
- [23] Prentice S. (2017) - *They are what you eat: Can nutritional factors during gestation and early infancy modulate the neonatal immune response?* Frontiers in Immunology, 8, 1641.
- [24] Hemilä H. (2017) - *Vitamin C and infections*. Nutrients, 9, 33
- [25] Hemilä H., Chalker E. (2013) - *Vitamin C for preventing and treating the common cold*. Cochrane Database Syst. Rev.. Available online: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000980.pub4/full>.
- [26] Aranow C. (2011) - *Vitamin D and the immune system*, Journal of Investigative Medicine, 59, 881–886.
- [27] Mangin M., Sinha R., Fincher K. (2014) - *Inflammation and vitamin D: The infection connection*, Inflammation Research, 63, 803–819.
- [28] ***Farmacopeea Romana, Editia a X-a, (2000). Editura Medicala, Bucuresti,
- [29] ***Farmacopeea Europeana, editia a 6-a, Strasbourg: EDQM, (2008).

REVEDICARI

1. Inventia se refera la un supliment alimentar cu rol imunomodulator obtinut din asocierea inovativa de pulberi si extracte din plante medicinale, vitamine si minerale. Suplimentul alimentar, conform inventiei, este caracterizat prin aceea ca se prezinta sub forma de capsule gastrosolubile de 240 mg si este constituit din 92,6 mg pulbere din parti aeriene de rostopasca (*Chelidonium majus*), 43,2 mg extract uscat din rizomi de turmeric (*Curcuma longa*) cu 95% curcuminoide, 30 mg pulbere din seminte de schinduf (*Trigonella foenum-graecum*), 15,4 mg pulbere din radacini de papadie (*Taraxacum officinale*), 8,9 mg acid ascorbic/vitamina C, 1,2 mg acetat de alfa-tocoferol 50%/vitamina E, 0,91 mg oxid de zinc/zinc, 70 mcg vitamina A (325 000UI/g), 0,48 mcg vitamina D3 (100 000 UI/g) si in rest, agent de incarcare (celuloza microcristalina), agent antiaglomerant (dioxid de siliciu), lubrefianti (stearat de magneziu, talc).
2. Suplimentul alimentar cu rol imunomodulator conform inventiei se caracterizeaza printr-o compozitie fitochimica deosebita ce presupune prezenta fitoconstituentilor de tipul: curcuminoide in concentratie de 95%, compuși fenolici, polizaharide, aminoacizi, fitosteroli, chelidonina (0,131mg/capsula) alaturi de micronutrienti din categoria vitaminelor (A, D₃, E, C) si mineralelor (zinc). Acest fitocomplex multicomponent imbogatit cu vitamine si minerale asigura eficienta produsului determinand efecte benefice asupra organismului prin resetarea functiilor celulare si obtinerea unei stari de modulare a sistemului imunitar care determina o competenta imunitara ridicata.
3. Produsul supus inventiei contine ingrediente care sustin si contribuie la buna functionare a sistemului imunitar (rostopasca, turmeric, schinduf, vitaminele C, A, D₃ si zinc), contribuie la protejarea celulelor impotriva stresului oxidativ (vitaminele C, E, zinc), avand proprietati antioxidante si antiinflamatoare semnificative (rostopasca, papadie, schinduf, turmeric). In plus, ajuta la mentinerea sanatatii plamanilor si a tractului respirator superior (turmeric) si la mentinerea sanatatii membranelor mucoase (vitamina A). Profilul imunologic al suplimentului alimentar cu rol imunomodulator s-a bazat predominant pe un cumul de actiuni: antioxidanta (*scăderea stresului oxidativ*) și antiinflamatoare (*modularea fenotipul macrofagelor de la pro-inflamatorii la antiinflamatorii*) datorate fitocomplexului multicomponent care actioneaza in mod specific și a micronutrienților prin acțiune nespecifică.