



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2021 00373**

(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;**
• **TIHĂUAN BIANCA MARIA,
STR.CODRII NEAMȚULUI, NR.5-7, BL.B,
AP.46, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **SUPLIMENT ALIMENTAR CU ROL PRE ȘI PROBIOTIC**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un supliment alimentar cu rol pre și probiotic sub formă de capsule. Suplimentul, conform invenției, este constituit din 243,7 mg culturi de bacterii lactice din speciile *Lactobacillus acidophilus* și *Bifidobacterium animalis subsp.Lactis*, 111, 8 mg pulbere din tuberculi de topinambur, 19, 8 mg tărâțe de psyllium, precum și agenți de formulare uzuali, produsul

fiind sub formă de capsule enterosolubile de 395 mg, având conținut de fructozani totali exprimat în fructoză de 0,1411 g/capsulă și un conținut de inulină de 0,1179 g/capsulă.

Revendicări: 3



SUPLIMENT ALIMENTAR CU ROL PRE SI PROBIOTIC

Autori: Ciupercă Oana Teodora, Țebrencu Carmen Elena, Ionescu Elena, Tihăuan Bianca Maria

DESCRIEREA INVENTIEI

Inventia se refera la un supliment alimentar cu rol pre si probiotic dezvoltat pentru a asigura combinarea eficienta de culturi de bacterii lactice cu pulberi din plante medicinale intr-o formula echilibrata. Suplimentul alimentar, conform inventiei, se prezinta sub forma de capsule enterosolubile de 395 mg, constituit din 243,7 mg culturi de bacterii lactice (*Lactobacillus acidophilus* si *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*), 111,8 mg pulbere din tuberculi de topinambur (*Helianthus tuberosus*), 19,8 mg tarate de psyllium (*Plantago ovata*) si in rest, agent de incarcare, agent antiaglomerant, lubrefianti.

Elaborarea formulei de asociere din suplimentul alimentar cu rol pre si probiotic a avut la baza evidentierea fitoconstituentilor cu potential prebiotic din speciile vegetale din compozitie in vederea asocierii cu culturi de bacterii lactice (probiotice). Beneficiile pentru sănătate oferite de probiotice și prebiotice, precum și de asocierea acestora au făcut obiectul unor cercetări ample în ultimele decenii. In ultimii ani s-au dezvoltat, cu preponderenta, multe studii care sugerează că asocierea dintre probiotice si prebiotice are actiune benefică în prevenirea și gestionarea sănătății intestinale, cu efecte promițătoare. Un produs pre si probiotic poate influenta pozitiv gazda prin îmbunătățirea supraviețuirii și a implantării bacteriilor benefice datorita stimulării creșterii și activării metabolismului acestora, cat și prin stimularea motilității tractului gastro-intestinal.

Prebioticele au o acțiune complementară, dar distinctă de probiotice. Probioticele sunt microorganisme exogene care sunt ingerate pentru a promova un efect specific asupra sănătății. În schimb, conceptul de prebiotic se bazează pe stimularea selectivă a microbiomului gazdei, prebioticul fiind substratul (fermentat) selectiv, care stimulează creșterea și activitatea microorganismului sau grupului de microorganisme particulare de interes și astfel duce la efectul dorit asupra sănătății. Un prebiotic ar trebui să reziste efectelor acidității gastrice și enzimelor digestive pentru a ajunge intact în colon. Probioticul poate fi stimulat să crească în intestin prin fermentarea prebioticului și/sau prebioticul poate susține un mediu intestinal favorabil în care probioticul poate acționa mai bine [1]. *Lactobacillus spp.* si *Bifidobacteria spp.* sunt tulpini probiotice care sunt utilizate în asocieri de pre si probiotice, în timp ce ca prebiotice sunt utilizate oligozaharidele (fructooligozaharide, glucooligozaharide și xilozoligozaharide) și inulina (din surse naturale, cum ar fi radacina de cicoare sau tuberculii de topinambur) [2], [3].

Prebioticele pot fi folosite ca suport suplimentar pentru probiotice, ce pot stimula creșterea diferitelor bacterii intestinale indigene. Prebioticele joacă un rol important în fermentarea carbohidraților, care nu sunt digerați cu ușurință sau digerați lent în intestinul subțire, și stimulează creșterea bifidobacteriilor. Toate prebioticele sunt fibre, dar nu toate fibrele sunt prebiotice [4]

Prebioticele din plante au o influență remarcabilă asupra sănătății intestinale. Speciile vegetale din compoziția prezentei invenții, respectiv topinambur (*Helianthus tuberosus*) – tuberculi și tarate de psyllium (*Plantago ovata*) dețin calități de potențare a activității probioticelor prin îmbunătățirea efectului acestora în intestinul subțire și colon. Fiecare specie vegetală utilizată a fost caracterizată din punct de vedere a compoziției fitochimice și utilizărilor în conformitate cu datele din literatura de specialitate.

Topinamburul (*Helianthus tuberosus*) produce zaharuri în organele vegetale din sol și le depozitează în rădăcini și tuberculi. Tuberculii de topinambur au un conținut de apă (75–79%), carbohidrați, proteine și grăsimi (2–3%). În plus, conțin și microelemente cum ar fi fosfor (P), potasiu (K), calciu (Ca), magneziu (Mg) și fier (Fe) în proporție de 0,5% din greutate proaspătă. Tuberculii conțin, de asemenea, vitamine precum C și A. Printre carbohidrați în tuberculi se găsesc și inulină (80%) și resturi de zaharuri de tipul fructozei, sucrozei și glucozei. Inulina este una dintre cele mai frecvente fibre prebiotice naturale utilizate în suplimente alimentare, iar tuberculii de topinambur reprezintă una dintre principalele surse de inulină din plantele superioare, alături de rădăcina de cicoare. Datorită conținutului ridicat de inulină, topinamburul reprezintă și o sursă alternativă valoroasă de compuși prebiotici [5]. Tuberculii de topinambur prezintă efecte benefice asupra sănătății intestinului prin susținerea sistemului digestiv asigurând o digestie eficientă și un tranzit intestinal normal. Inulina prebiotică menține populația de bacterii benefice din intestin [5]. Ajută la pierderea greutății corporale prin susținerea funcției pancreasului, stabilizând metabolismul zahărului, stimulează activitatea pancreasului și favorizează arderea carbohidraților, inhibă pofta de dulciuri și facilitează apariția senzației de sațietate, stabilizează secreția de insulină în pancreas datorită prezenței inulinei în compoziție, stimulează metabolismul glucidic, care la rândul său ajută la menținerea greutății sub control. Prezintă efecte benefice și asupra imunității prin stimularea macrofagelor și reglarea răspunsului imun datorită acțiunilor antioxidante și antiinflamatoare. Este menținută sănătatea ficatului datorită acțiunii hepatoprotectoare în fibroza hepatică [5]. Tuberculii de topinambur reprezintă o sursă importantă de inulină, fiind incluși în prezenta invenție pentru a regla metabolismul și funcția intestinală prin proprietăți prebiotice și impact asupra microbiotei intestinale.

Psyllium, tărâțe sau tegument de ispagul este denumirea comună pentru învelișul semințelor speciei vegetale *Plantago ovata*. Planta se cultivă sau se culege pentru a se obține semințele în

scopul utilizării terapeutice. Tărâtea de psyllium se utilizează fără procesare ulterioară sau în preparate obținute prin pulverizarea învelișului semințelor. Semințele de psyllium conțin mucilagii în epiderma semințelor (tărâțe). Polizaharidele din mucilagiul obținut din tărâtea de psyllium constituie o clasă de compuși bioactivi - macromolecule cu o gamă largă de proprietăți fizico-chimice care sunt utilizate pe scară largă pentru diverse aplicații în industria fabricării suplimentelor alimentare. Tărâtea semințelor de psyllium poate fi evaluată prin măsurarea volumului de mucilagiu (indice de gonflare) produs la diverse intervale de timp, până la 24 de ore [6]. Farmacopeea germană și europeană indică faptul că semințele de psyllium sunt capabile să absorbă apă de minim 9 ori greutatea ei, indicele de gonflare putând ajunge până la 19-20 [7]. Indicele de gonflare reflectă mucilagiul care se regăsește în conținutul tărâței de psyllium. Semințele de *psyllium* conțin în principal mucilagiu care este reprezentat de un polizaharid (20-30%), arabinoxilani (până la 85%), xiloză și 2-o- (acid galacturonic) - β -ramnoză. Datorită capacității sale puternice de a forma un gel în apă, psyllium este clasificată ca fibră mucilaginoasă. Această capacitate provine din rolul său de endosperm al seminței de *P. ovata*, unde funcționează prin reținerea apei pentru a preveni uscarea semințelor [6], [8]. Fibrele din tărâtea de psyllium nu sunt digerate sau absorbite de organism [9]. Când aceste fibre intră în contact cu apa, gelul care se formează are capacitate emolientă pentru mucoasa intestinală, de aceea sunt utilizate în principal ca laxativ, în constipație și diaree cronică care determină stări iritative ale tractului gastro-intestinal. Acțiunea tărâței pare să fie efectiv mecanică fiind datorată mucilagiului care nu este afectat de enzimele digestive și are capacitatea de a trece prin intestinul subțire neschimbat. Practic mucilagiul, datorită prezenței polizaharidelor în compoziția sa, are efect protectiv asupra mucoasei intestinale, menținându-se neschimbat la 12-24 ore de la administrare. În timpul trecerii sale prin intestin, acoperă mucoasa intestinală inflamată sau ulcerată și o protejează de eventuale acțiuni iritative determinate de unele lichide și gaze și îi permite acestora să se vindece rapid. Tărâtea de psyllium se umflă în contact cu apa crescând cea mai mare parte a conținutului intestinal și în acest fel ameliorează constipația cronică prin acțiunea mecanică asupra intestinului, stimulând peristaltismul [10]. Este importantă determinarea indicelui de gonflare a tărâței de psyllium pentru a putea proiecta forme de dozare/condiționare. Metoda de determinare a indicelui de gonflare a fost aplicată conform [6] în laboratoarele CCPPM Plantavorel SA. Rezultatele obținute în urma testelor de gonflare aplicate pe pulberea de tărâțe de psyllium, în mediu cu pH gastric și pH intestinal, la 24 de ore de la momentul 0 (administrare), au arătat că aceasta prezintă un indice de gonflare cuprins între 7,5 și 15 în cazul utilizării soluției cu pH gastric și între 8,5 și 12,2 în cazul utilizării soluției cu pH intestinal. Capacitatea de gonflare, de absorbție a apei, se manifestă încă de la o oră de la momentul 0, când deja există format mucilagiul. Raportul produs vegetal/solvent a influențat valoarea indicelui de gonflare, respectiv cu cât raportul este mai mic, cu atât indicele de gonflare crește, indiferent de momentul la care s-a făcut determinarea. Astfel pentru

raportul produs vegetal/solvent 1/100, la 24 de ore de la momentul 0 (administrare), s-a obținut un indice de gonflare cuprins între 12,2 (la pH intestinal) și 15 (la pH gastric), iar pentru raportul 1/200 valorile au fost cuprinse între 7,5 (la pH gastric) și 8,5 (la pH intestinal). Asadar, testele de gonflare aplicate pulberii de tărâțe de psyllium au evidențiat faptul că aceasta în contact cu apa formează un mucilagiu, care poate stimula peristaltismul intestinal, nefiind absorbită la nivel gastric și intestinal și eliminându-se nemodificată, și poate avea acțiune emolientă și protectivă asupra mucoasei intestinale datorită prezenței în compoziția tărâței a polizaharidelor în concentrații ridicate.

Tărâța de psyllium poate fi utilizată pentru tratamentul constipației obișnuite (constipație care nu este produsă de o modificare fizică a unui organ) și în afecțiuni în care înmuierea scaunului este dorit pentru a se reduce durerea la eliminare, de exemplu în cazul fisurilor anale, al hemoroizilor și după intervenții chirurgicale la nivelul anusului sau al rectului. De asemenea poate fi utilizată la persoanele la care poate fi recomandabilă o creștere a aportului zilnic de fibre alimentare, cum sunt pacienții cu sindromul colonului iritabil care suferă de constipație, sau în combinație cu un regim alimentar la pacienții cu hipercolesterolemie. Trebuie administrată cu o cantitate mare de lichid. Aceasta trebuie luată în timpul zilei cu cel puțin jumătate de oră până la o oră înainte sau după administrarea altor medicamente și nu imediat înainte de culcare. Poate fi utilizată la adulți și la copii cu vârsta mai mare de 6 ani pentru tratamentul constipației și înmuierea scaunelor, însă trebuie utilizat numai la adulți și la copii cu vârsta mai mare de 12 ani atunci când se folosește pentru creșterea aportului de fibre. În cazul în care constipația nu dispare după trei zile, trebuie consultat medicul sau farmacistul. Utilizarea în hipercolesterolemie necesită întotdeauna supraveghere medicală [7], [11], [12].

În speciile vegetale din suplimentul alimentar cu rol pre și probiotic conform invenției, respectiv în tuberculii de topinambur și tărâța de psyllium există compuși bioactivi evaluați calitativ și cantitativ în laboratoarele CCPPM Plantavorel S.A. prin metode de determinare fitochimică: teste specifice de identificare, cromatografie pe strat subțire HPTLC și metode spectrofotometrice UV-VIS. În ambele specii vegetale s-au identificat zaharidele prin aplicarea testului cu timol. În cazul tuberculilor de topinambur, evaluarea cromatografică HPTLC a mono și oligozaharidelor a scos în evidență prezența *D-fructozei* (*Rf* 0,69), *β-D-lactozei* (*Rf* 0,67), *D-galactozei* (*Rf* 0,67), *D-sucozei* (*Rf* 0,71) și *D-glucozei* (*Rf* 0,65) sub forma unor benzi de culoare verzui-cenușiu sau brun-gălbui. Nu s-au identificat oligozaharidele *D-rafinoza*·5H₂O și *D-maltoza*. De asemenea s-a putut evidenția prezența *inulinei* la *Rf* 0,01, sub forma unei benzi de culoare verde-cenusie. În urma analizei cantitative prin spectrofotometrie UV-VIS s-a obținut o concentrație de 15,62% fructozani totali exprimați în *fructoza* în tuberculii de topinambur [13].

Identificarea zaharurilor în tărâța de psyllium și prezența fitocompușilor mono și oligozaharidici de tipul *D-fructozei*, *β-D-lactozei*, *D-galactozei*, *D-sucozei*, *D-glucozei* și *inulinei* în compoziția

tuberculilor de topinambur au indicat potențialul prebiotic al acestora ce poate genera efect benefic asupra microbiotei intestinale. Evaluarea preliminară a materialului vegetal aparținând speciilor vegetale *Helianthus tuberosus* (topinambur) și *Plantago ovata* (psyllium) prin evidențierea principiilor active cu potențial prebiotic din compoziția acestora reprezintă rezultate relevante și justifică asocierea cu culturi de bacterii lactice - probiotice în scopul obținerii efectului urmărit, respectiv pre și probiotic.

În conformitate cu sugestiile OMS (Organizația Mondială a Sănătății) și EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), în procesul de selecție, tulpinile probiotice trebuie să îndeplinească atât criteriile de siguranță, cât și criteriile de funcționalitate. Caracteristicile probiotice sunt date în mod special de selecționarea tulpinilor, de siguranța acestora definită de originea sa, de absența asocierii cu culturi patogene și de profilul de rezistență la antibiotice. Foarte importante sunt cerințele asociate tehnologiei de producție a probioticelor, ceea ce înseamnă că trebuie să fie capabile să supraviețuiască și să-și mențină proprietățile pe parcursul procesului de fabricație [14].

Probioticele sunt folosite în prevenția și tratamentul bolii diareice (diareea acută a copilului, diareea asociată administrării de antibiotice, infecții nosocomiale), în boala inflamatorie intestinală, colite, sindromul de intestin iritabil, hepatopatii cronice, în prevenirea constipației, a infecției cu *Helicobacter pylori* și a cancerului de colon, în sindroame de malabsorbție. Dintre speciile bacteriene studiate, cele mai eficiente s-au dovedit *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* și *Streptococcus thermophilus* [15]. Datele actuale susțin utilizarea probioticelor în scop profilactic și terapeutic. Efectele benefice obținute la nivelul sistemului imun, aparatului digestiv și genitourinar, precum și asupra metabolismului și alergiilor pledează pentru includerea probioticelor în categoria alimentelor funcționale [16], [17].

Probioticele care intra în compoziția suplimentului alimentar cu rol pre și probiotic sunt reprezentate de speciile *Lactobacillus acidophilus* și *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*. Cele două specii au ca efecte benefice restabilirea microflorei intestinale, creșterea răspunsului imun. Acestea concurează cu bacteriile patogene și îndepărtează toxinele [18], iar combinarea lor (mix) în proporție de 50:50, cu o valoare a UFC/g de 5,5 miliarde/ gram și având ca suport inulina și maltodextrina, duce la potențarea efectelor benefice demonstrate. Speciile *Bifidobacterium* au proprietatea de a reduce incidența enterocolitei necrozante neonatale, de a combate diareea cu rotavirus, de a echilibra microflora intestinală [19], [20]. Tulpinile de *Lactobacillus* s-au dovedit a fi eficiente în ameliorarea diverticulitei, îmbunătățirea digestiei lactozei, scăderea diareii și a simptomelor de intoleranță la indivizii intoleranți la lactoză, în tratamentul de interferență microbială prin utilizarea bacteriilor nepatogene pentru eliminarea agenților patogeni și ca adjuvant în antibioticoterapie. Îmbunătățesc funcția imuna a organismului fiind un adjuvant pentru vaccinuri, echilibrează microflora intestinală [16], [21], [22].

Cele doua tipuri de ingrediente active din compozitia suplimentului, conform inventiei, respectiv activele vegetale cu rol prebiotic si probioticele, prezinta valori ale parametrilor de curgere care indica asocierea cu un procent mai scazut de ingrediente inactivate (agent de incarcare, agent antiaglomerant, lubrefianti) in vederea conditionarii sub forma de capsule si obtinerea produsului finit.

Suplimentul alimentar conform inventiei reprezinta o formula echilibrata de tulpini probiotice si fibre prebiotice vegetale, cu actiune sinergica, special dezvoltata pentru a restabili echilibrul microbial intestinal si a ameliora diareea asociata tratamentului cu antibiotice influentand pozitiv raspunsul imun. Substantele bioactive din tuberculii de topinambur analizate calitativ (mono si oligozaharide - *D-fructoza*, β -*D-lactoza*, *D-galactoza*, *D-sucroza*, *D-glucoza*, *inulina*) si cantitativ (15,62 % fructozani totali exprimați în *fructoza*), precum si *zaharidele* identificate in taratea de psyllium asociate cu culturile de bacterii lactice *Lactobacillus acidophilus* si *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* asigura obtinerea efectului urmarit datorat sinergismului pre-probiotic.

Inventia prezinta urmatoarele avantaje:

- Suplimentul alimentar cu rol pre si probiotic conform inventiei reprezinta o formula echilibrata de culturi de bacterii lactice (*Lactobacillus acidophilus* si *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*) si fibre prebiotice vegetale provenite din tuberculii de topinambur si taratea de psyllium, care actioneaza in mod sinergic, fiind special dezvoltata pentru a restabili echilibrul microbial intestinal si ameliora diareea asociata tratamentului cu antibiotice influentand pozitiv raspunsul imun. Activele vegetale prebiotice, in special *inulina* din tuberculii de topinambur si mucilagiul format de taratea de psyllium, asigura substratul necesar probioticelor de a se dezvolta si de a se obtine efectul urmarit, acela de a regla tranzitul intestinal si de a refaca si imbunatati flora intestinala.

- Caracterizarea fitochimica a suplimentului alimentar cu rol pre si probiotic, conform inventiei, a scos in evidenta prezenta principiilor bioactive responsabile de efectul urmarit. Prezenta fitoconstituentilor de tipul mono si oligozaharidelor - *D-fructoza*, β -*D-lactoza*, *D-galactoza*, *D-sucroza*, *D-glucoza*, si in special a *inulinei* (0,1179g/capsula), si continutul de fructozani totali exprimați în *fructoza* de 0,1411g/capsula, combinati cu tulpinile *Lactobacillus acidophilus* si *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* intr-o proportie optima asigura obtinerea efectului pre si probiotic.

- Continutul fitochimic si biochimic al produsului supus inventiei asigura obtinerea efectului urmarit datorat sinergismului pre-probiotic. Fructo-oligozaharidele, in special *inulina*, din topinambur si fibrele mucilaginoase din psyllium stimuleaza dezvoltarea de lactobacili si

bifidobacterii din intestin, dar nu si de bacterii patogene si in acest fel este imbunatatita semnificativ actiunea tulpinilor probiotice.

- Combinatia atent selectionata de fibre vegetale si tulpini de lactobacili si bifidobacterii din suplimentul alimentar conform inventiei s-a bazat pe actiunea lor simultana: prebiotica (*inulina si fibrele mucilaginoase asigura aderenta excelenta la peretii intestinali si reprezinta sursă de hrană pentru probioticele care cresc, se înmulțesc și supraviețuiesc în intestin*) și probiotica (*colonizarea intregului tract intestinal cu bacterii benefice*).

- Suplimentul alimentar cu rol pre si probiotic are la baza un procedeu de obtinere care faciliteaza obtinerea produsului finit care sa satisfaca cerintele de admisibilitate impuse de Farmacopeea romana, ed. X, 2000 [23] si Farmacopeea europeana, ed. a 6-a, 2008 [24].

- Suplimentul alimentar cu rol pre si probiotic conform inventiei prezinta avantajul de a se prezenta sub forma de capsule enterosolubile, care sunt rezistente la sucul gastric, dar sunt solubile in sucul intestinal. Aceasta forma de conditionare asigura protectia amestecului de ingrediente active si inactive de actiunea daunatoare a agentilor atmosferici, face posibila dirijarea locului absorbtiei substantelor bioactive din compozitie, faciliteaza administrarea acestuia. Capsulele enterosolubile, se supun usor deglutitiei, avand administrare facila.

- Suplimentul alimentar cu rol pre si probiotic conform inventiei are in compozitie plante medicinale utilizate in medicina populara, in industria alimentara si farmaceutica, precum si tulpini probiotice care sunt lipsite de toxicitate.

Exemplu de realizare a inventiei

Suplimentul alimentar cu rol pre si probiotic, conform inventiei, a avut la baza un procedeu de obtinere care consta intr-un flux tehnologic ce presupune parcurgerea unui sir de operatii de tipul dozare, omogenizare, incapsulare. Ingredientele active si inactive care au stat la baza obtinerii produsului finit au fost cantarite conform retetei de fabricatie. Cele active au fost reprezentate de ingredientele vegetale: pulberi obtinute din *tuberculi de topinambur si tarate de psyllium*, si tulpini probiotice *Lactobacillus acidophilus* si *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*. Ingredientele inactive au fost reprezentate de: agent de incarcare, agent antiaglomerant si lubrefianti. Ingredientele vegetale sub forma de pulberi si mixul sub forma granulata de tulpini probiotice *Lactobacillus acidophilus* si *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* au fost omogenizate. Masa de ingrediente active a fost amestecata cu masa de ingrediente inactive care a fost in prealabil sitata in scopul omogenizarii. A rezultat amestecul omogen ce a fost conditionat sub forma de capsule enterosolubile, marimea 0, cu ajutorul unei masini de incapsulat industriale. S-au obtinut 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 [23]. Capsulele rezultate au

fost evaluate din punct de vedere fizico-chimic si microbiologic. De asemenea s-a efectuat analiza organoleptica si s-a urmarit uniformitatea masei capsulelor. 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). Rezultatele obtinute au indicat ca din punct de vedere fitochimic calitativ in compozitia capsulelor de supliment alimentar cu rol pre si probiotic conform inventiei exista fitoconstituenti din clasa zaharidelor responsabili de efectul urmarit. O atentie deosebita s-a acordat continutului de fructozani totali exprimat in fructoza si continutului in inulina. Dozarea a fost determinata spectrofotometric prin aplicarea de metode de analiza interna validate in laboratoarele CCPPM Plantavorel SA. Rezultatele obtinute au indicat faptul ca in compozitia capsulelor de supliment alimentar cu rol pre si probiotic conform inventiei exista un continut de fructozani totali exprimat in fructoza (0,1233 g/capsula) si un continut de inulina (0,0937g/capsula) care asigura si completeaza efectul prebiotic urmarit. Din punct de vedere organoleptic suplimentul alimentar cu rol pre si probiotic conform inventiei s-a prezentat sub forma de capsule enterosolubile, marimea 0 (zero), fara gust si fara miros, opace. Capsulele de supliment alimentar cu rol pre si probiotic conform inventiei au o masa medie de 0,3922 g \pm 4,2%. Analiza microbiologica efectuata pe baza criteriilor/specificatiilor Farmacopeei Europene editia 6.0, 2008 [29] a evidentiat ca acesta este sigur: numarul total de germeni $1,6 \times 10^2$ cfu/g, drojdii/mucegaiuri $9,9 \times 10^2$ 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 precautii speciale pentru eliminarea reziduurilor.

Suplimentul alimentar cu rol pre si probiotic conform inventiei se administreaza intern, la adulti si copii peste 12 ani, cate 2 capsule de 2 ori pe zi, fara a se depasi doza recomandata pentru consumul zilnic. A se consuma la o ora dupa administrarea oricarui medicament. A se consuma apa. 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 persoanele care sufera de constipatie cronica si afectiuni gastrice. A se consuma cu precautie de catre persoanele care sufera de diabet si de cele aflate sub medicatie pe baza de litiu (afectiuni psihice).

BIBLIOGRAFIE

- [1] Binns N.(2013) - *Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota*, International Life Sciences Institute (ILSI) EUROPE CONCISE MONOGRAPH SERIES, Belgium, ISBN: 9789078637394, ISSN 2294-5490.
- [2] Bomba A., Nemcova R., Mudronova D., Guba P. (2002) - *The possibilities of potentiating the efficacy of probiotics*. Trends Food Sciences Technology, 13, 121–126.
- [3] Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. (2015) - *Probiotics, prebiotics and synbiotics — A review*. Journal of Food Science and Technology, 52(12):7577-7587. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.
- [4] Sharma, P., Singh, A., Nupur, M. (2017) - *Review Synbiotics“ Combination of Probiotics And Prebiotics”*, Journal of Biotechnology and Biochemistry (IOSR-JBB), 3(4): 19-24, DOI: 10.9790/264X-0304192.
- [5] Szewczyk A., Zagaja M., Bryda J., Kosikowska U., Stępień-Pyśniak D., Winiarczyk S., Andres-Mach M. (2019) - *Topinambur – new possibilities for use in a supplementation diet*, Annals of Agricultural and Environmental Medicine 2019, Vol 26, No 1, 24–28.
- [6] Killedar S.G., More H., Nadaf S., Pishawikar S., (2016) - *Optimization of Method for Determination of Swelling Factor of Ispaghula Seeds*. J Drug Metab Toxicol 7: 212. doi:10.4172/2157-7609.1000212.
- [7] EMEA (2013) – Assesment report on *Plantago ovata*forssk., semen.
- [8] Indian Herbal Pharmacopoeia (2002) Revised edition, pp: 327-334.
- [9] Blackwood A.D., Salter J., Dettmar P.W., Chaplin M.F., (2000) - *Dietary fibrephysicochemical properties and their relationship to health*. J Res Soc Promot Health 120: 242-247.
- [10] Rang H.P., Dale M.M., (1999) - *Pharmacology*.Churchill Livingston Publications.
- [11] PDR for Herbal Medicines, second Edition, Medical Economics Company, Montvale, New Jersey, 2000, pag. 612-617.
- [12] EMA/HMPC/313600/2013 - Tegument de ispagul *Plantago ovata* Forssk., seminis tegumentum, Comitetul pentru medicamente din plante (HMPC).
- [13] Ciupercă O. T., Țebrencu C. E., Răducanu A., Pop A. L., Onisei T. (2020) *Phytochemical Evaluation of Some Herbal Prebiotics and Their Ptential Use in Food Supplements*. In Proceedings of theInaugural Edition of the Virtual Congresswith International Participation NUTRITION, DIET THERAPY &FOOD SAFETY IN THE CONTEXTOF THE COVID-19 - NutriTerra; pp. 305–312.
- [14] Markowiak P., Śliżewska K. (2017) - *Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health - Review*, Nutrients, 9, 1021, doi:10.3390/nu9091021.

- [15] Dragomir A., Cheța D. M., (2008) - *Probioticele și potențialul lor terapeutic-preventiv*, Revista Societatii de Medicina Interna, Nr 3.
- [16] MacFarlane G.T., Cummings J.H. (2002) - *Probiotics, infection and immunity*, Current Opinion in Infection Diseases, 15:501–506.
- [17] Grajek W., Olejnik A., Sip A. (2005) - *Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods*. Acta Biochimica Polonica, 52:665-671.
- [18] Maftei N-M., (2019) - *Probiotic, Prebiotic and Synbiotic Products in Human Health*, Frontiers and New Trends in the Science of Fermented Food and Beverages, DOI: 10.5772/intechopen.81553.
- [19] Marteau P., Shanahan F. (2003) - *Basic aspects and pharmacology of probiotics: An overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects*, Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology, 17: 725–740.
- [20] Ng S.C., Hart A.C., Kamm M.A., Stagg A.L., Knight S.C. (2009) - *Mechanisms of action of probiotics: Recent Advances*, Inflammatory Bowel Diseases, 15: 300 – 310.
- [21] Bengmark S. (2000) - *Colonic food: preand probiotics*, The American Journal of Gastroenterology, 95: S5–S7.
- [22] Marteau P.R., Vrese M., Cellier C.J., Schrezenmeir, J. (2001) - *Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics*, The American Journal of Clinical Nutrition, 73: 430-436.
- [23] ***Farmacopeea Romana, Editia a X-a, (2000), Editura Medicala, Bucuresti.
- [24] ***Farmacopeea Europeana, editia a 6-a, (2008), Strasbourg: EDQM.

REVENDICARI

1. Inventia se refera la un supliment alimentar cu rol pre si probiotic dezvoltat pentru a asigura combinarea eficienta de pulberi din plante medicinale care asigura un aport de fibre vegetale prebiotice cu culturi de bacterii lactice cu actiune probiotica intr-o formula echilibrata. Suplimentul alimentar, conform inventiei, se prezinta sub forma de capsule enterosolubile de 395 mg, constituit din 243,7 mg culturi de bacterii lactice (*Lactobacillus acidophilus* si *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*), 111,8 mg pulbere din tuberculi de topinambur (*Helianthus tuberosus*), 19,8 mg tarate de psyllium (*Plantago ovata*) si in rest, agent de incarcare, agent antiaglomerant, lubrefianti.
2. Suplimentul alimentar cu rol pre si probiotic conform inventiei se caracterizeaza printr-o compozitie fitochimica deosebita ce presupune prezenta fitoconstituentilor din clasa zaharidelor: mono si oligozaharide - *D-fructoza*, β -*D-lactoza*, *D-galactoza*, *D-sucroza*, *D-glucoza*, si in special a *inulinei*. De asemenea se caracterizeaza si prin prezenta de fibre mucilaginoase. Suplimentul alimentar cu rol pre si probiotic are un continut de fructozani totali exprimat in *fructoza* de 0,1411 g/capsula si un continut de *inulina* de 0,1179 g/capsula care asigura si completeaza efectul prebiotic urmarit.
3. Produsul supus inventiei contine bacterii lactice cu rol probiotic si active vegetale cu rol prebiotic care actioneaza sinergic, fiind special dezvoltat pentru a restabili echilibrul microbial intestinal si de a ameliora diareea asociata tratamentului cu antibiotice influentand pozitiv raspunsul imun. Ingredientele probiotice (*Lactobacillus acidophilus* si *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*) pot reface sau suplimenta flora intestinala si interveni in echilibrarea sistemului imun. Ingredientele prebiotice vegetale ale produsului contribuie la mentinerea nivelurilor normale de colesterol si grasimi din sange (topinambur). Imbunatatesc digestia si asigura functionarea optima a tranzitului intestinal, permitand deplasarea normala a bolului alimentar in intestine (psyllium si topinambur). Sustin si mentin functiile organismului, sustin sistemul iunitar, sistemul de protectie celulara impotriva radicalilor liberi, rezistenta corpului in cazul expunerii la conditii nefavorabile de mediu de viata (bacterii lactice, topinambur).