



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**

**“STUDII ANALITICO - TOXICOLOGICE PRIVIND ADULTERAREA
UNOR SUPLIMENTE ALIMENTARE CU COMPUȘI CHIMICI DE
SINTEZĂ”**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BACONI DANIELA-LUIZA

Student-doctorand:

GHEORGHIU OANA-RAMONA-CĂTĂLINA

2025

Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate	4
Lista cu abrevieri și simboluri	5
Introducere	8
I. Stadiul actual al cunoașterii	12
1. Suplimentele alimentare: generalități, definiție, clasificare, aspecte legislative/de reglementare	12
1.1. Generalități, definiție	12
1.2. Clasificare	13
1.3. Aspecte legislative/de reglementare	15
2. Tipuri de suplimente alimentare. Utilizări terapeutice	21
2.1. Suplimentele alimentare din plante pentru disfuncția erectilă	21
2.2. Suplimentele alimentare din plante pentru controlul greutateii	23
2.3. Suplimente alimentare pentru îmbunătățirea performanței fizice și sportive	25
3. Adulterarea suplimentelor alimentare. Metode analitice utilizate pentru detectarea adulteranților	28
3.1. Adulterarea suplimentelor alimentare	28
3.1.1. Adulteranți frecvenți în suplimentele alimentare pentru disfuncția erectilă	28
3.1.2. Adulteranți frecvenți în suplimentele alimentare pentru controlul greutateii	30
3.1.2.1. Anorexigenele centrale	30
3.1.2.2. Agenți cu acțiune diuretică și laxativă	32
3.1.3. Adulteranți frecvenți în suplimentele alimentare pentru îmbunătățirea performanței fizice și sportive	32
3.1.3.1. Agenții anabolizanți	33
3.1.3.2. Stimulantele și compușii înrudiți	35
3.2. Metode analitice utilizate pentru detectarea adulteranților	36
II. Contribuții personale	38
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	38
5. Metodologia generală a cercetării	41
6. Cercetări analitice privind adulterarea suplimentelor din plante utilizate în disfuncția erectilă	42
6.1. Introducere	42
6.2. Materiale și metode	43
6.2.1. Suplimentele alimentare din plante analizate	43
6.2.2. Reactivi, aparatură și metode	44
6.2.3. Pregătirea probelor	45
6.3. Rezultate	46
6.3.1. Dezvoltarea metodei HPTLC	46
6.3.2. Analiza suplimentelor din plante	47
6.3.2.1. Caracterizarea produselor și analiza calitativă prin HPTLC	47
6.3.2.2. Determinarea cantitativă a sildenafilului și a tadalafilului în probele de suplimente din plante prin HPTLC	51
6.3.3. Analiza suplimentelor din plante prin UHPLC-HRMS-MS	51
6.4. Discuții	56

6.5. Concluzii	59
7. Investigarea prezenței adulteranților în suplimentele din plante pentru scăderea în greutate	60
7.1. Introducere	60
7.2. Materiale și metode	62
7.2.1. Suplimentele alimentare din plante analizate	62
7.2.2. Reactivi, aparatură și metode	62
7.2.3. Pregătirea probelor	64
7.3. Rezultate	64
7.3.1. Caracterizarea suplimentelor din plante analizate	64
7.3.2. Analiza HPTLC, HPLC și GC-MS a suplimentelor din plante	65
7.3.2.1. Analiza calitativă	65
7.3.2.2. Analiza cantitativă	69
7.4. Discuții	70
7.5. Concluzii	76
8. Evaluarea utilizării suplimentelor alimentare pentru îmbunătățirea performanței fizice și sportive– studiu de tip sondaj	77
8.1. Introducere	77
8.2. Materiale și metode	78
8.3. Rezultate	80
8.3.1. Caracterizarea lotului de studiu pe baza parametrilor socio-demografici	80
8.3.2. Definirea prevalenței consumului și caracterizarea acestuia	81
8.3.3. Determinarea gradului de cunoaștere a suplimentelor alimentare de către sportivi	81
8.3.4. Caracterizarea lotului de studiu în funcție de efectele dorite de utilizatori și de efectele adverse resimțite	81
8.3.5. Analiza statistică a datelor	82
8.3.5.1. Testul Chi pătrat	82
8.3.5.2. Testul Pearson	86
8.4. Discuții	88
8.5. Concluzii	90
9. Cercetarea adulterării suplimentelor alimentare pentru îmbunătățirea performanței fizice și sportive	91
9.1. Introducere	91
9.2. Materiale și metode	92
9.2.1. Suplimentele alimentare analizate	92
9.2.2. Reactivi, aparatură și metode	92
9.2.3. Pregătirea probelor	94
9.3. Rezultate	94
9.3.1. Analiza calitativă a suplimentelor alimentare destinate sportivilor prin HPTLC	94
9.3.2. Analiza calitativă a suplimentelor alimentare destinate sportivilor prin GC-MS	102
9.3.3. Analiza cantitativă a cafeinei din suplimentele alimentare destinate sportivilor prin HPTLC	102
9.4. Discuții	103
9.5. Concluzii	105

10. Platformă online pentru raportarea reacțiilor adverse asociate utilizării de suplimente alimentare	106
10.1. Introducere	106
10.2. Materiale și metode	106
10.2.1. Metoda de realizare a platformei	107
10.2.1.1. Analiza și planificarea funcționalităților	107
10.2.1.2. <i>Design</i> -ul bazei de date	107
10.2.1.3. Dezvoltarea aplicației în Xojo	107
10.2.1.4. Implementarea componentelor web și API	108
10.2.1.5. Testarea și validarea	108
10.2.1.6. Dezvoltarea și implementarea modulelor de analiză și raportare	108
10.3. Rezultate	108
10.4. Discuții	110
10.5. Concluzii	111
III. Concluzii și contribuții personale	112
Bibliografie	118
Anexe	
Anexa 1.	
1.1. Aprobare studiu ANAD	
1.2. Chestionarul sportivului	
Anexa 2. Listă de tabele	
Anexa 3. Listă de figuri	
Anexa 4. Platformă online pentru raportarea reacțiilor adverse la suplimentele alimentare	
Anexa 5. Lucrări științifice publicate	

Lista cu lucrările științifice publicate

1. Molecules, 2023, volumul 28, numărul 10, pag. 4116; Indexare: ISI, factor de impact 4,2 pentru 2023;

Link către publicație: <https://doi.org/10.3390/molecules28104116>

Gheorghiu ORC, Ciobanu AM, Guțu CM, Chițescu CL, Costea GV, Anghel DM, Vlasceanu AM, Baconi DL (2023). Determination of Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors (PDE-5) in Dietary Supplements. *Molecules*. 28(10):4116. doi: 10.3390/molecules28104116. (capitolul 6) (Anexa 5).

2. Journal of Mind and Medical Sciences, 2025, volumul 12, numărul 1, pag. 23; Indexare: ISI, factor de impact 1,6 pentru 2023

Link către publicație: <https://doi.org/10.3390/jmms12010023>

Gheorghiu ORC, Ciobanu AM, Guțu CM, Dănilă GM, Nițescu VG, Rohnean Ș, Baconi DL (2025). Detection of adulterants in herbal weight loss supplements. *Journal of Mind and Medical Sciences*: 12(1):23. doi.org/10.3390/jmms12010023 (capitolul 7) (Anexa 5).

Introducere

Principala ipoteză de lucru pentru cercetarea temei s-a referit la faptul că, din cauza cererii crescute și a dorinței pentru rezultate eficiente și rapide, o parte semnificativă a suplimentelor alimentare disponibile pe piață, cu precădere cele din plante, sunt nesigure, nu au eficacitate demonstrată sau sunt adulterate prin introducerea ilegală de compuși chimici de sinteză sau alte ingrediente nedeclarate pe etichetă.

Cercetarea desfășurată în cadrul tezei de doctorat s-a concentrat pe suplimentele alimentare utilizate pentru controlul greutății și pentru îmbunătățirea performanței fizice, sportive și sexuale. Alegerea acestor tipuri de suplimente a fost determinată de interesul marcat al publicului pentru aceste produse, în corelație cu presiunea utilizatorilor în vederea obținerii de rezultate eficiente și rapide, factori care conferă acestor categorii de suplimente cea mai mare probabilitate de adulterare.

Astfel, problema care face obiectul cercetării o reprezintă detecția și determinarea cantitativă a compușilor chimici de sinteză din suplimentele alimentare declarate ca fiind naturale, „din plante”, în scopul de a furniza specialiștilor și autorităților mijloace de încredere, obiective, rapide și economice de prevenire a unor astfel de practici nocive precum adulterarea.

I. Stadiul actual al cunoașterii

1. Suplimentele alimentare: generalități, definiție, clasificare, aspecte legislative/de reglementare

1.1. Generalități, definiție

În condițiile unei tendințe generale spre automedicație, un factor important care a contribuit la explozia cererii de suplimente este varietatea mare de canale de informare (în special online - știri, articole, reclame, postări din social media și recenzii de pe forumuri) și facilitatea procurării acestora din diverse surse, mai ales de pe internet (Lam M. și colab., 2022).

În același timp, creșterea semnificativă a ponderii utilizării de suplimente alimentare pentru slăbit, pentru îmbunătățirea performanței sexuale, fizice și sportive reflectă preocupările actuale legate de sănătate, estetică și performanță în general (Hys K., 2020; Fahmideh F. și colab., 2022).

1.2 Clasificarea suplimentelor alimentare

Clasificarea suplimentelor alimentare se poate realiza în funcție de mai multe criterii, precum ingredientele din compoziție, funcția/rolul, originea/proveniența sau sursa de bază, conform Tabelului I.1.

1.3 Aspecte legislative/de reglementare

În UE, domeniul suplimentelor alimentare se află sub umbrela legislativă a Directivei 2002/46/CE, care armonizează prevederile naționale ale statelor membre privind suplimentele alimentare. Considerate produse alimentare, acestea trebuie să respecte cerințele stricte de siguranță și etichetare, și anume includerea de informații despre nutrienți, doza zilnică recomandată și avertismente referitoare la necesitatea de a nu depăși doza respectivă. Totodată, este interzisă introducerea de afirmații referitoare la capacitatea produsului de prevenire sau tratare a bolilor.

2. Tipuri de suplimente alimentare. Utilizări terapeutice

2.1 Suplimentele alimentare din plante pentru disfuncția erectilă

Pe lângă medicamentele autorizate care conțin inhibitori ai PDE-5, în managementul disfuncției erectile sunt disponibile suplimente alimentare pe bază de extracte vegetale, a căror proveniență naturală este adesea subliniată de producători. Aceștia susțin că eficacitatea acestor produse se datorează compușilor bioactivi prezenți în plantele utilizate. Studii recente pe animale și la om sugerează că anumite plante (precum *Panax ginseng*, *Lepidium meyenii* (maca), *Tribulus terrestris*, *Epimedium spp.* și *Ginkgo biloba*) și componente ale acestora ar fi eficiente ca afrodisiace naturale și posedă proprietăți intrinseci de inhibare a PDE-5 (Akuamoa F. și colab., 2021).

2.2 Suplimentele alimentare din plante pentru controlul greutateii

Majoritatea suplimentelor din plante pentru slăbit conțin plante sau extracte din plante. Cafeina și plantele care conțin în mod natural cafeină, precum guarana (*Paullinia cupana*), nuca de Kola (sau de cola) (*Cola nitida*) și yerba maté (*Ilex paraguariensis*), stimulează sistemul nervos central, inima și mușchii scheletici. De asemenea, acestea funcționează și ca diuretice și intensifică activitatea colonului și a stomacului.

2.3. Suplimente alimentare pentru îmbunătățirea performanței fizice și sportive

Din perspectiva efectului dorit asupra organismului, suplimentele alimentare destinate sportivilor urmăresc creșterea masei musculare, creșterea nivelului de energie precum și scăderea în greutate. Astfel, s-a ajuns la folosirea intensă a unor agenți farmacologici precum steroizii anabolizanți și amfetaminele, care, din cauza efectelor lor adverse și a lipsei de etică într-un domeniu în care onestitatea competitorilor este esențială, au determinat introducerea legislației anti-doping și a unor protocoale stricte de testare pentru descurajarea utilizării acestora.

3. Adulterarea suplimentelor alimentare. Metode analitice utilizate pentru detectarea adulteranților

3.1.1. Adulteranți frecvenți în suplimentele alimentare pentru disfuncția erectilă

Practica adulterării suplimentelor alimentare este un fenomen comun la nivel mondial (Žuntar I. și colab., 2018). Astfel, eficacitatea susținută a suplimentelor din plante promovate pentru îmbunătățirea performanței sexuale ar putea fi rezultatul unor ingrediente farmaceutice adăugate intenționat, inhibitorii fosfodiesterazei 5 (PDE-5) fiind frecvent raportați în acest sens (Patel D.N. și colab., 2014).

3.1.2. Adulteranți frecvenți în suplimentele alimentare pentru controlul greutății

Cei mai frecvenți adulteranți fac parte din clasa substanțelor farmaceutice cu acțiune la nivelul sistemului nervos central (anorexigene dopaminergice și serotoninergice). De asemenea, au mai fost raportate laxative și diuretice și, mai puțin frecvent, substanțe care blochează digestia și absorbția lipidelor precum orlistatul.

3.1.3. Adulteranți frecvenți în suplimentele alimentare pentru îmbunătățirea performanței fizice și sportive

Cei mai frecvenți adulteranți ai suplimentelor alimentare destinate îmbunătățirii performanței fizice sunt: agenții anabolizanți și stimulantele.

3.2. Metode analitice utilizate pentru detectarea adulteranților

Din studiul literaturii de specialitate, s-au evidențiat numeroase tehnici analitice utilizate ca metode de detectare a adulteranților, printre care GC-MS, LC-MS, rezonanță magnetică nucleară (RMN), spectroscopie în infraroșu cu transformare Fourier (FTIR), spectroscopie de mobilitate ionică (IMS) (sau electroforeză capilară (CE) (Hachem R. și colab., 2016; Popescu A.M. și colab., 2015; Odoardi S. și colab., 2015; Pratiwi R. și colab., 2021; Dunn J.D. și colab., 2012; Cianchino V. și colab., 2008; Kowalska T. și colab., 2022; Komsta L. și colab., 2013).

II. Contribuții personale

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Partea experimentală a tezei își propune cercetarea analitică privind posibila adulterare a suplimentelor din plante utilizate în disfuncția erectilă, investigarea suplimentelor din plante pentru pierderea în greutate, cercetarea adulterării suplimentelor alimentare destinate susținerii performanței sportive și evaluarea utilizării suplimentelor de către sportivi. De asemenea, am avut în vedere dezvoltarea unei platforme online dedicate reacțiilor adverse determinate de suplimentele alimentare, posibil adulterate, cu scopul de realiza ulterior o analiză de laborator ținută a acestor produse.

Ipoteza de lucru a cercetării se bazează pe ideea că multe suplimente alimentare comercializate atât pe piața românească, cât și pe cea internațională, pot conține compuși chimici de sinteză, substanțe active medicamentoase, care nu sunt menționate pe etichete și care pot avea efecte farmacologice, dar pot genera, de asemenea, reacții adverse.

Ținând cont de aceste informații, obiectivul general al tezei a fost investigarea, prin metode analitice, a prezenței adulteranților în diverse tipuri de suplimentee alimentare, pentru a oferi specialiștilor și autorităților soluții fiabile, obiective, rapide și accesibile în vederea prevenirii unor astfel de practici dăunătoare, pentru evitarea utilizării produsele adulterate și pentru recunoașterea posibilelor reacții adverse asociate consumului. Astfel, obiectivele specifice ale tezei au vizat:

- cercetări analitice privind adulterarea suplimentelor alimentare pentru disfuncția erectilă;
- investigarea prezenței adulteranților în suplimentele din plante utilizate pentru pierderea în greutate;
- evaluarea utilizării suplimentelor alimentare de către sportivi într-un studiu de tip sondaj;
- cercetarea adulterării suplimentelor alimentare destinate sportivilor
- dezvoltarea unei platforme online pentru raportarea reacțiilor adverse asociate utilizării de suplimente alimentare.

5. Metodologia generală a cercetării

Metodologia adoptată în cadrul acestei cercetări este una complexă, interdisciplinară, integrând elemente de toxicologie analitică și controlul medicamentului, în scopul identificării, și cuantificării compușilor chimici de sinteză introduși fraudulos în suplimente

alimentare, precum și pentru evaluarea riscului toxicologic asociat acestora și dezvoltarea unor mijloace de prevenire a consumului.

Descrierea detaliată a metodelor analitice utilizate este prezentată la fiecare capitol din partea de contribuții personale (capitolele 6, 7 și 9).

Pentru evaluarea utilizării suplimentelor alimentare de către sportivi am recurs la un studiu de tip sondaj, pe bază de chestionar. Acesta este detaliat în capitolul 8.

Platforma online dedicată raportării reacțiilor adverse la suplimentele alimentare a fost concepută pentru a facilita semnalarea efectelor adverse experimentate de consumatori, contribuind astfel la monitorizarea și evaluarea siguranței produselor disponibile pe piață.

6. Cercetări analitice privind adulterarea suplimentelor din plante utilizate în disfuncția erectilă

6.1. Introducere

Studiile expuse în acest capitol au fost dedicate stabilirii condițiilor experimentale necesare pentru detectarea adulteranților în probe de suplimente alimentare din plante comercializate ca stimulente sexuale, utilizând metoda HPTLC. Prin urmare, am investigat dacă produsele analizate sunt adulterate cu substanțe active medicamentoase autorizate, precum inhibitorii PDE-5, sildenafil, tadalafil sau alți analogi. Rezultatele obținute prin metoda HPTLC au fost confirmate prin aplicarea unei metode de cromatografie de lichide de ultra-înaltă performanță, cuplată cu spectrometrie de masă de înaltă rezoluție în tandem (UHPLC - HRMS-MS), metodă cu sensibilitate și specificitate mai ridicate.

6.2 Materiale si metode

6.2.1. Suplimentele alimentare din plante analizate

Au fost analizate 15 suplimente alimentare din plante (capsule sau comprimate), achiziționate de pe internet sau din magazine specializate. Selecția produselor s-a bazat pe compoziția specificată pe etichetă și pe gradul de satisfacție declarat de utilizatori, determinat prin scorul de evaluare (exprimat pe o scară de la 1 la 5). Probele au fost codificate cu prefixul SP și cu numere de la 1 la 15. Informațiile privind țara de origine, forma farmaceutică, compoziția și prețul produselor sunt detaliate în Tabelul VI.1 (Anexa 2).

6.3 Rezultate

6.3.1. Dezvoltarea metodei HPTLC

În final, a fost selectată o fază mobilă care a constatat dintr-un amestec de acetat de etil:toluen:metanol:amoniac în raport de 50:30:20:0, 5 (v/v/v/v), astfel obținându-se separarea optimă a celor doi compuși.

6.3.2. Analiza suplimentelor din plante

6.3.2.1. Caracterizarea produselor și analiza calitativă prin HPTLC

Analiza suplimentelor SP1, SP2, SP3, SP4, SP6, SP7, SP8, SP9, SP10 și SP14 a arătat prezența ingredientului sildenafil, nedeclarat pe etichetă. Proba SP6 a fost pozitivă atât pentru sildenafil, cât și pentru tadalafil, în timp ce proba SP11 a fost pozitivă doar pentru tadalafil. Analiza probelor SP12, SP13 și SP14 nu a indicat prezența niciunui adulterant, incluzând inhibitori PDE-5 nedeclarați (Tabelul VI.1., Anexa 2).

Prezența sildenafilului în probele de suplimente din plante a fost confirmată pe baza spectrelor UV ale standardelor și probelor, perfect superpozabile (Fig. 6.5.). Rezultate similare au fost obținute și pentru celelalte probe pozitive la sildenafil.

Proba SP5 a avut rezultat negativ în ceea ce privește identificarea sildenafilului (Fig. 6.6., Anexa 3), dar pozitiv privind prezența cafeinei, deoarece a fost identificat spotul cu $R_f = 0,78$ și spectrul UV caracteristic cafeinei, cu maxim de absorbție la 275 nm (Fig. 6.8.).

Analiza suplimentului SP6 a arătat prezența atât a sildenafilului, cât și a tadalafilului, nedeclarate (Fig. 6.6., Anexa 3). Proba SP10 a fost pozitivă pentru sildenafil, iar analiza probei SP11 a arătat un pic în cromatograma 3D la o valoare R_f care corespunde standardului de tadalafil (Fig. 6.10.); ambele substanțe medicamentoase nu sunt nedeclarate în compoziția produselor.

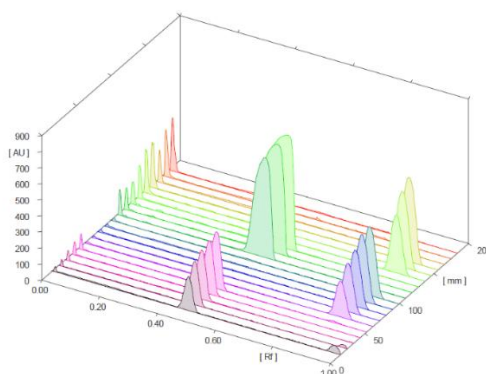


Fig. 6.10. Cromatograma 3D pentru sildenafil standard (culoarele de migrare 1 – 5), tadalafil standard (culoarele de migrare 6 - 10) și probele SP10 (culoarele de migrare 11 – 13), SP11 (culoarele de migrare 14 – 16) și SP12 (culoarele de migrare 17 – 20); detecție la $\lambda = 254$ nm; probele SP10 și SP11 au fost pozitive pentru sildenafil și, respectiv, tadalafil; proba SP12 a fost negativă

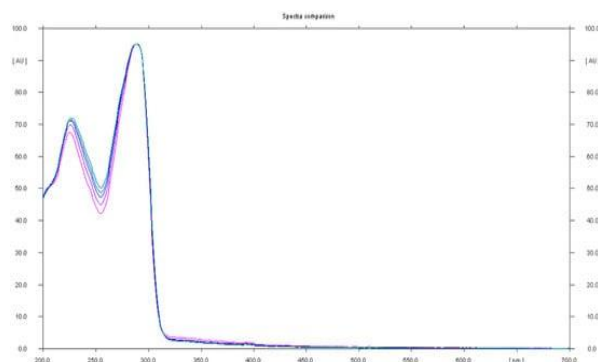


Fig. 6.11. Spectrele UV *in situ* în modul absorbanță-reflectanță ale standardelor de tadalafil și probei SP11

6.3.2.2. Determinarea cantitativă a sildenafilului și a tadalafilului în probele de suplimente din plante prin HPTLC

Analiza cantitativă a indicat concentrații de sildenafil într-un interval larg, între 15 mg/capsulă și 116 mg/capsulă. Pentru majoritatea probelor, concentrația de sildenafil determinată a fost similară cu cea a medicamentelor autorizate (Tabelul VI.2). În cazul tadalafilului, în ambele probe pozitive s-au determinat concentrații mai mari (aproximativ 24 mg și 34 mg/capsulă) decât cea mai mare concentrație a medicamentelor autorizate (20 mg/unitate dozată).

6.3.3. Analiza suplimentelor din plante prin UHPLC-HRMS-MS

Rezultatele obținute la analiza HPTLC au fost confirmate prin lichid cromatografie cu spectrometrie de masă de înaltă rezoluție în tandem (UHPLC-HRMS-MS). Astfel, rezultatele au confirmat prezența adulteranților sildenafil și tadalafil în probele analizate, similar cu determinarea prin HPTLC. În unele probe au fost detectați avanafil, vardenafil și doi analogi de vardenafil (pseudovardenafil și vardenafil oxopiperazina).

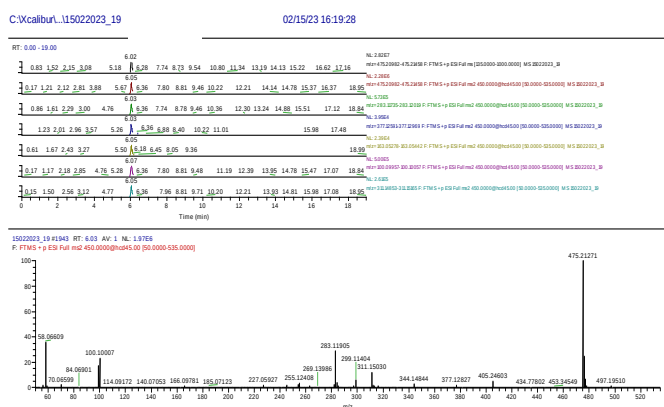


Fig. 6.12. Identificarea sildenafilului în proba SP10 (MS-MS)

7. Investigarea prezenței adulteranților în suplimentele din plante pentru scăderea în greutate

7.1 Introducere

Studiul de față investighează posibila adulterare cu compuși sintetici a suplimentelor alimentare comercializate pentru controlul greutateii. În acest sens, au fost selectate o serie de produse comercializate pentru scăderea în greutate, declarate naturale, având în compoziție plante, care au fost supuse unui screening analitic printr-o metodă HPTLC, urmat de analize de confirmare prin gaz-cromatografie cuplată cu spectrometrie de masă (GC-MS) și cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC).

7.2. Materiale si metode

7.2.1. Suplimentele alimentare din plante analizate

Au fost analizate 34 de suplimente alimentare din plante (capsule, comprimate sau plicuri cu pulbere pentru suspensie orală), achiziționate de pe internet sau din magazine specializate.

7.3. Rezultate

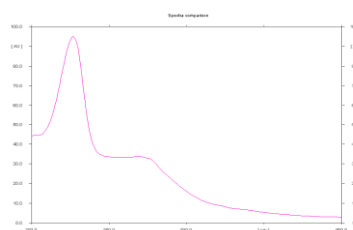
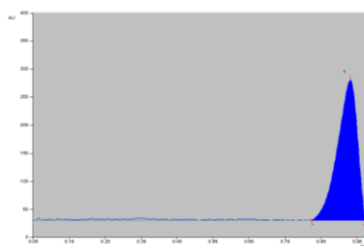
7.3.2. Analiza HPTLC, HPLC și GC-MS a suplimentelor din plante

7.3.2.1. Analiza calitativă

Rezultatele indică prezența cafeinei în 47% din suplimentele din plante analizate (16/34 produse) (Tabelul VII.1., Anexa 2 ; Fig. 7.1. și 7.2.).

Prezența cafeinei în toate cele 16 produse, cu excepția SS19, se corelează cu compoziția, deoarece cafeina provine fie din sursele naturale (ceaiul verde, cafeaua verde și guarana sunt prezente în compoziție), fie este adăugată, conform informațiilor de pe etichetă (în cazul produselor SS12, SS14 și SS20). Prezența cafeinei a fost confirmată pe baza înregistrării spectrelor UV *in situ*, care evidențiază un maxim de absorbție la 275 nm, caracteristic pentru cafeină.

S-a demonstrat că trei suplimente (SS21, SS24 și SS27) sunt adulterate cu sibutramină. În absența standardului, sibutramina a fost determinată pe baza comparării spectrului UV *in situ* cu cel raportat în literatură.



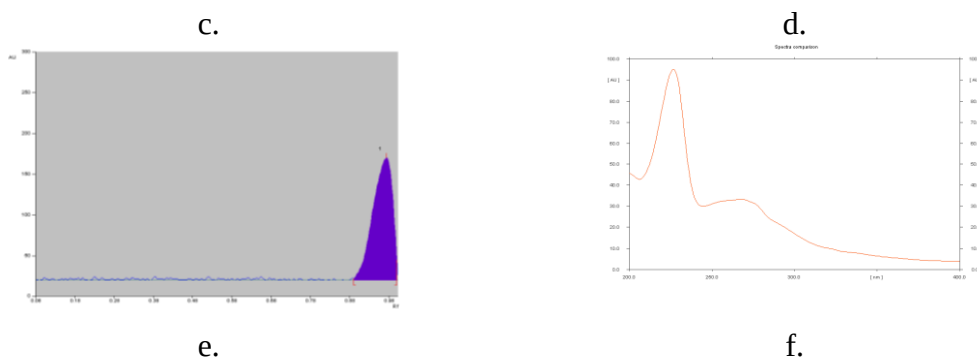


Fig. 7.4. Cromatogramele și spectrele UV obținute la identificarea sibutraminei în suplimentele SS24 (c, d) și SS27 (e, f) prin HPTLC

Prezența sibutraminei a fost indicată și în urma realizării unui test de screening rapid, raportat în literatură (Liang, Q. și colab., 2021), pe baza reacției de precipitare cu reinecat de amoniu. Rezultatul pozitiv al testului este indicat de un precipitat roz (Fig. 7.5., Anexa 3).

Rezultatele pozitive privind prezența sibutraminei au fost confirmate prin aplicarea metodei GC-MS (Fig. 7.6). Picul de bază al sibutraminei în spectrul MS este m/z 114. În patru dintre probe (SS3, SS6, SS17 și SS19) a fost detectată fenolftaleina, utilizând o metodă HPLC cu detecție cu șir de diode (Fig. 7.10.).

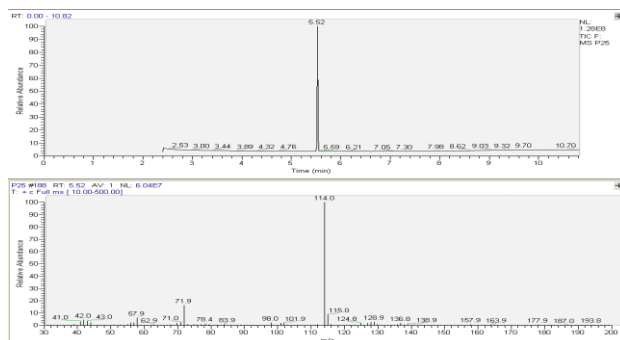


Fig. 7.6. Cromatograma și spectrul de masă pentru sibutramină (proba SS24, Tr = 5,52 min., m/z = 114)

7.3.2.2. Analiza cantitativă

Rezultatele analizei calitative sugerează existența unor niveluri ridicate de cafeină în majoritatea produselor analizate. Prin urmare, având în vedere că majoritatea suplimentelor conțin unul sau mai multe produse vegetale cu cafeină, iar unele suplimente au și cafeină adăugată, conținutul în cafeină a fost evaluat prin metoda HPTLC. În cazul fenolftaleinei, analiza cantitativă s-a realizat prin metoda HPLC descrisă la punctul 7.2. "Materiale și metode".

Cantitatea de cafeină a variat între 2,5 mg și 302 mg/unitate dozată. Cele mai mari concentrații au fost obținute în suplimentele cu adaos de cafeină (SS12, SS14 și SS20). Cantitatea de fenolftaleină determinată prin HPLC în suplimentele SS3, SS6, SS10 și SS12 a variat între 104 și 293 microgr/unitate dozată (Tabelul VII.3., Anexa 2).

8. Evaluarea utilizării suplimentelor alimentare pentru îmbunătățirea performanței fizice și sportive – studiu tip sondaj

8.1. Introducere

În vederea evaluării gradului de cunoaștere și utilizare a suplimentelor de către sportivi, precum și a riscului de apariție a reacțiilor adverse, am elaborat un chestionar de tip sondaj, care corelează informații privind vârsta sportivilor, mediul de proveniență, sexul, tipurile de suplimente utilizate și frecvența consumului, precum și reacțiile adverse declarate în urma consumului de suplimente. Rezultatele furnizate de acest studiu permit o orientare în ceea ce privește selectarea produselor care trebuie investigate din punct de vedere analitic pentru a depista posibila prezență a adulteranților.

8.2. Materiale si metode

Cercetarea a fost realizată prin intermediul aplicației Google Forms, iar chestionarul a fost distribuit în limba română. Studiul „Consumul de suplimente alimentare de către sportivi și posibila prezență a adulteranților” a primit avizul favorabil al Comisiei de etică a Agenției Naționale Anti-doping (ANAD) (Anexa 1).

Designul studiului

Chestionarul a avut ca scop obținerea informațiilor privind tipurile de suplimente utilizate de sportivi și evaluarea riscului de apariție a reacțiilor adverse, în vederea conturării unor posibile corelații cu prezența adulteranților sintetici în astfel de suplimente.

8.3. Rezultate

8.3.1. Caracterizarea lotului de studiu pe baza parametrilor socio-demografici

Cercetarea a totalizat 87 de participanți sportivi. Caracterizarea lotului de studiu pe baza analizei socio-demografice a relevat o predominanță a sexului feminin (68,96%), posibil corelat cu disponibilitatea mai mare de a răspunde la chestionar (Fig. 8.1., Anexa 3). S-au obținut răspunsuri majoritar de la subiecți care au mediul de rezidență urban, atingându-se un procent de 80% (Fig. 8.2., Anexa 3). În ceea ce privește distribuția pe categorii de vârstă, intervalul de vârstă dominant este între 14 - 20 de ani, reprezentând 55,17% din participanții la cercetare. În privința statusului educațional, la nivelul întregului grup de studiu, majoritatea participanților la cercetare au studii liceale, totalizând 44,2%.

8.3.2. Definirea prevalenței consumului și caracterizarea acestuia

Răspunsurile la întrebările privind definirea prevalenței și caracterizarea consumului au evidențiat că majoritatea sportivilor consumă suplimente (79,32%) (Fig. 8.5., Anexa 3), iar cei mai mulți au început să le utilizeze între 14 și 18 ani (71,4%) (Fig. 8.6., Anexa 3).

Mai mult de jumătate (58,1%) consumă un singur supliment (Fig. 8.7., Anexa 3), iar în cazul celor care consumă mai multe suplimente, 97,3% nu asociază cu steroizi și hormoni. Referitor la motivul consumului, majoritatea utilizatorilor (86,5%) declară dorința de a avea rezultate rapide și anduranță la antrenamente, 10,8% curiozitatea, iar restul (2,7%), influența anturajului și a mass mediei (Fig. 8.9., Anexa 3).

8.3.3. Determinarea gradului de cunoaștere a suplimentelor alimentare de către sportivi

În ceea ce privește evaluarea gradului de cunoaștere a suplimentelor alimentare ținând cont de răspunsurile referitoare la tipul de supliment consumat, modul de informare, ușurința de procurare, precum și conștientizarea posibilelor riscuri asociate cu utilizarea suplimentelor, s-au conturat următoarele rezultate: suplimentele cel mai frecvent utilizate sunt cele care conțin vitamine și minerale (74,57% dintre utilizatori); la suplimente cu aminoacizi și proteine au recurs 30,50% dintre consumatori, iar 13,55% consumă suplimente cu creatină (Fig. 8.11., Anexa 3).

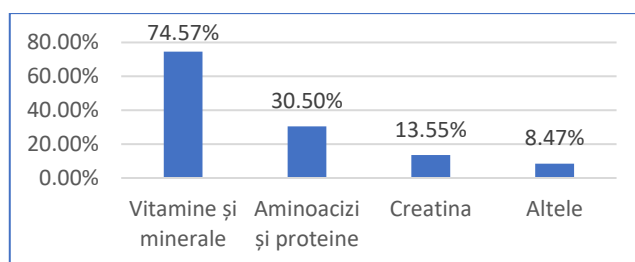


Fig. 8.11. Repartiția participanților la studiu în funcție de tipul suplimentului utilizat

8.3.4. Caracterizarea lotului de studiu în funcție de efectele dorite de utilizatori și efectele adverse resimțite

Referitor la efectele dorite de utilizatori (răspunsurile la afirmative la întrebările privind fiecare tip de efect), peste jumătate (60,5%) declară energie crescută (Fig. 8.14., Anexa 3), iar 51% creșterea masei musculare. Timpul până la atingerea efectului (de ex. creșterea masei musculare și scăderea în greutate) a fost cel mai frecvent între 1 și 3 luni (64,7% dintre consumatori) (Fig. 8.17., Anexa 3).

Caracterizarea lotului de studiu în funcție de reacțiile adverse raportate arată că, la nivel cardio-vascular au predominat palpitațiile și accelerarea ritmului cardiac (48,1%), la nivel respirator, tusea, raportată de 63,5% dintre consumatori și scurtarea respirației (36,5%). Dintre efectele neurologice, s-au remarcat ca frecvență cefaleea, raportată de 55,8% dintre utilizatori, vertijul (21,2%) și bruxismul (9,6%) (Fig. 8.22., Anexa 3). Efectele (Fig. 8.18., Anexa 3). Efectele predominante în sfera ORL au fost xerostomie, resimțită de 75% dintre utilizatori și acufene (9,6%) (Fig. 8.19., Anexa 3).

8.3.5. Analiza statistică a datelor

8.3.5.1. Testul Chi pătrat

Corelația nivelului de școlarizare (primar/gimnazial/liceal/studii superioare) cu:

Consumul de suplimente alimentare (întrebarea „Ai consumat suplimente alimentare vreodată?”). Conform rezultatelor obținute, grupul de respondenți cu studii primare (contribuție la valoarea Chi pătrat 1,72) au predilecție în a folosi suplimente alimentare mai frecvent. Acest lucru poate fi explicat prin tipul de suplimente utilizate, cu precădere din categoria vitaminelor și a mineralelor.

8.3.5.2. Testul Pearson

S-au analizat următoarele corelații posibile:

a. Consumul de suplimente cu creatină sau produse pe bază de aminoacizi în raport cu timpul observat până la pierderea în greutate și creșterea masei musculare

Se observă o corelație negativă moderată, ceea ce înseamnă că există o tendință ca scorurile mari ale variabilei X (tipul de supliment, adică produsele pe bază de aminoacizi) să fie corelate cu scoruri ale variabilei Y (timpul observat până la scăderea în greutate) scăzute (și invers). Deci, consumul produselor pe bază de aminoacizi se corelează cu un timp mai scurt până la apariția efectelor dorite (scădere în greutate și creșterea masei musculare).

d. Durerea de cap cu gura uscată

Se observă o corelație pozitivă și înalt semnificativă statistic între apariția durerii de cap (efect advers neurologic) și gura uscată (efect advers ORL). Este posibil să fie reacții adverse ale aceluiași tip de supliment, sugerând și o potențială adulterare.

9. Cercetarea adulterării suplimentelor alimentare pentru îmbunătățirea performanței fizice și sportive

9.1. Introducere

Acest capitol prezintă analiză calitativă a unor suplimente alimentare pentru sportivi, în vederea depistării posibilităților adulteranți. Identificarea s-a făcut prin metodă HPTLC, iar pentru confirmare s-a recurs la metoda GC-MS.

Analiza cantitativă a fost aplicată pentru suplimentele pentru sportivi, care conțin cafeină.

9.2. Materiale și metode

9.2.1. Suplimentele alimentare analizate

Au fost analizate 35 de suplimente alimentare pentru sportivi, majoritatea sub formă de soluții orale (shot-uri), dar și sub formă de capsule, comprimate, pulberi. Selecția

produselor utilizate în cadrul studiului s-a realizat pe baza compoziției declarate pe etichetă, coroborată cu datele obținute din răspunsurile sportivilor participanți la studiul de tip sondaj desfășurat în colaborare cu ANAD, prin intermediul *chestionarului sportivului* (Anexa 1).

9.3 Rezultate

9.3.1. Analiza calitativă a suplimentelor alimentare destinate sportivilor prin HPTLC

În urma analizei calitative prin tehnica HPTLC, se poate observa faptul că în majoritatea probelor a rezultat un compus cu R_f cuprins între 0.12 și 0.14, dar fără indicii privind prezența unor substanțe active cu structură steroidică de sinteză sau a unor compuși cu activitate farmacologică adăugați ca adulteranți.

Aceste rezultate susțin faptul că probele analizate nu conțin compuși clasificați ca agenți dopanți din clasa steroizilor, beta-blocantelor sau a stimulamentelor. De asemenea, metoda s-a dovedit adecvată pentru screening-ul calitativ al suplimentelor, permițând identificarea precisă a substanțelor țintă prin compararea valorilor R_f și a spectrelor de absorbție în UV.

9.3.2. Analiza calitativă a suplimentelor alimentare destinate sportivilor prin GC-MS

A fost confirmată prezența cafeinei în suplimentele SSP12, SSP14, SSP15, SSP19, SSP20, SSP22 și SSP23. În suplimentul SSP8 a fost identificată pregnenolona (Fig. 9.6., Anexa 3). Aceasta este un precursor/intermediar metabolic pentru biosinteza hormonilor steroizi, dar nu este inclusă în lista substanțelor interzise de Agenția Mondială Antidoping. Nu au fost identificați compuși de sinteză adulteranți, de tipul steroizilor sau altor substanțe dopante incluse în lista de substanțe.

9.3.3. Analiza cantitativă a cafeinei din suplimentele alimentare destinate sportivilor prin HPTLC

Pentru analiza cantitativă a cafeinei prin HPTLC, au fost selectate 7 suplimente alimentare care au avut rezultate pozitive la cafeina în urma analizei calitative. Produsele analizate acopereau diferite funcții: energizante, pre-workout și mixuri de aminoacizi.

Cromatograma obținută la analiza cantitativă este redată în Fig. 9.8.

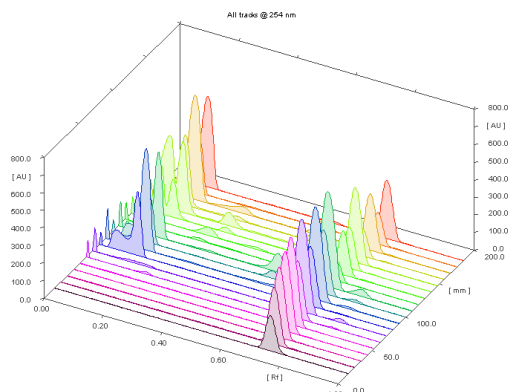


Fig. 9.8. Cromatograma 3D obținută la analiza cantitativă HPTLC a cafeinei standard din suplimentele alimentare destinate sportivilor (sistem de solvenți: acetat de etil:toluen:metanol:amoniac 50:30:20:0,5; detecție la 254 nm; cafeină standard - culoarele de migrare 1 – 5; SSP22 - culoarele de migrare 6-7; SSP20 - culoarele de migrare 8-9; SSP19 - culoarele de migrare 10-11; SSP23 - culoarele de migrare 12-13; SSP12 - culoarele de migrare 14-15; SSP14 - culoarele de migrare 16-17; SSP15 - culoarele de migrare 18-19

În urma analizei cantitative, se observă că produsele SSP19, SSP20 și SSP22 sunt supradozate (Tabelul IX.3.). În cazul produsului SSP22, abaterea este în afara limitelor de acceptabilitate, acesta având o supradozare de 119,5%, în timp ce produsele SSP19 și SSP20 se încadrează în limitele de acceptabilitate stabilite pentru produsele medicamentose ($\pm 10\%$ față de declarat). Pentru suplimentele SSP12, SSP14, SSP15 și SSP23, s-au înregistrat concentrații de cafeină sub cele declarate pe etichetă. Aceste valori s-au aflat în afara limitei de acceptabilitate, deoarece au avut abateri de peste 10% față de conținutul declarat.

10. Platformă online pentru raportarea reacțiilor adverse asociate utilizării de suplimente alimentare

10.1. Introducere

Acest capitol explorează conceptul și implementarea unei platforme online dedicate raportării reacțiilor adverse asociate utilizării suplimentelor alimentare, subliniind importanța, beneficiile și provocările pe care le implică acest demers.

10.2. Materiale și metode

Xojo este un mediu de programare multiplatformă care permite dezvoltarea de aplicații pentru mai multe sisteme de operare, inclusiv Windows, macOS, Linux, iOS și web, folosind un singur cod sursă.

10.3. Rezultate

Crearea Forumului de Raportare

Platforma creată este destinată utilizatorilor de suplimente alimentare, având drept obiectiv principal identificarea și analiza posibilelor reacții adverse asociate consumului

acestora. Linkul pe care se poate accesa formularul de raportare este: <http://datacore.go.ro:8100/> (Anexa 4).

Configurarea bazei de date

Crearea bazei de date are loc pe măsură ce utilizatorii accesează platforma și presupune înregistrarea fiecărui raport individual.

Interfața de Administrare

Interfața de administrare a unei platforme online reprezintă un element esențial pentru gestionarea eficientă a conținutului, utilizatorilor și funcționalităților oferite.

Crearea unei pagini de administrare

Testarea aplicației: s-a rulat aplicația și s-a demonstrat funcționalitatea platformei. Astfel, graficele înregistrate la testarea platformei sunt redată în Fig. 10.2. – 10.5. (Anexa 4).

III. Concluzii și contribuții personale

Concluzii

Măsura în care au fost atinse obiectivele de cercetare științifică

Analiza literaturii de specialitate (capitolele 1 - 3) evidențiază provocările majore din domeniul suplimentelor alimentare, în special în ceea ce privește reglementarea, asigurarea calității și asigurarea siguranței, precum și interpretarea rezultatelor studiilor. Această analiză subliniază importanța adoptării unei metodologii științifice riguroase pentru verificarea calității și a siguranței suplimentelor, bazată pe tehnici analitice avansate și pe un cadru de testare standardizat.

Cercetarea desfășurată în prezenta teză de doctorat confirmă prezența compușilor chimici de sinteză în suplimentele promovate ca fiind „100% naturale”, demonstrând frecvența ridicată a adulterării cu precădere în produsele destinate performanței sexuale și controlului greutății, dar și în cazul celor utilizate pentru îmbunătățirea capacității fizice și a performanței sportive. În ceea ce privește adulterarea suplimentelor pentru îmbunătățirea performanței sexuale (capitolul 6), precum și a celor pentru scăderea în greutate (capitolul 7), identificarea inhibitorilor PDE-5, precum sildenafil și tadalafil, și, respectiv, a sibutraminei și a fenolfaleinei, subliniază riscurile semnificative pentru consumatori. Pe de altă parte, discrepanțele dintre conținutul real de cafeină și cel declarat pe etichetele suplimentelor folosite pentru performanța fizică accentuează riscurile unui consum excesiv (capitolul 9). Similaritatea profilurilor cromatografice observată pentru mai multe produse

sugerează prezența unor ingrediente comune utilizate de diverse branduri sau linii de suplimente. Totuși, pe parcursul cercetării au fost identificate variații în compoziția produselor, precum și diferiți adulteranți, fără o constanță în utilizarea aceluiași adulterant pentru un anumit produs. De asemenea, nu toate loturile testate din același produs au prezentat adulterare.

O altă direcție de cercetare vizată în această teză, a fost evaluarea nivelului de cunoaștere și utilizare a suplimentelor în rândul sportivilor, precum și a riscului de apariție a reacțiilor adverse. Astfel, am desfășurat un studiu de tip sondaj, pe bază de chestionar, care a vizat sportivi din România (capitolul 8). Chestionarul a corelat o serie de informații, printre care caracteristicile socio-demografice, tipurile de suplimente utilizate, frecvența consumului, precum și reacțiile adverse experimentate de consumatori în urma administrării. Rezultatele, interpretate statistic prin aplicarea testelor Chi pătrat și Pearson, au oferit informații valoroase despre relațiile dintre variabilele studiate. De exemplu, consumul produselor pe bază de aminoacizi a fost asociat cu un timp redus până la obținerea efectelor dorite, precum scăderea în greutate și creșterea masei musculare. De asemenea, rezultatele au evidențiat o frecvență ridicată a consumului de suplimente alimentare în rândul tinerilor sportivi, nu de puține ori fără consult medical prealabil. Deși percepția generală asupra efectelor benefice ale acestor produse este preponderent favorabilă, sunt raportate frecvent și reacții adverse, ceea ce necesită o abordare responsabilă. În acest context, inițiativele educaționale și promovarea unor surse de informare fiabile devin esențiale pentru reducerea automedicației cu potențiale riscuri.

Cercetarea a condus la dezvoltarea unei platforme online pentru raportarea reacțiilor adverse asociate cu utilizarea suplimentelor alimentare (capitolul 10), ușor de utilizat de către toți consumatorii de suplimente alimentare. Acest instrument permite crearea unei baze de date utile pentru identificarea și predicția prezenței adulteranților, facilitând verificarea ulterioară a prezenței acestora prin metode analitice de laborator. Informațiile colectate facilitează activitatea autorităților din domeniul sănătății, oferindu-le o bază solidă pentru analizarea tendințelor și identificarea problemelor emergente legate de siguranța suplimentelor alimentare.

Contribuții proprii

Principalele contribuții personale la problematica prezenței adulteranților în suplimentele alimentare constau în dezvoltarea și validarea unor metode analitice performante pentru detectarea compușilor sintetici introduși fraudulos în astfel de produse. Astfel, metodele HPTLC elaborate pentru identificarea și cuantificarea adulteranților sintetici oferă un instrument fiabil, rentabil și accesibil pentru screeningul produselor și depistarea falsificărilor. Abordarea analitică complexă adoptată, care include screeningul analitic prin HPTLC, urmat de confirmare prin metode GC-MS, HPLC sau LC-HRMS-MS, reflectă un demers riguros și multidimensional în analiza calitativă și cantitativă a adulteranților posibil prezenți în diferitele tipuri de suplimentele alimentare. De asemenea, trebuie remarcată contribuția la investigarea analitică a mai multor tipuri de suplimente, cu utilizări fie pentru creșterea performanței sexuale sau sportive, fie pentru controlul greutateii, facilitând astfel identificarea unor tipare specifice de adulterare pentru fiecare categorie de suplimente evaluată.

De asemenea, teza aduce o contribuție personală valoroasă prin crearea unei platforme online, accesibile utilizatorilor, pentru raportarea reacțiilor adverse la suplimentele alimentare. Aceasta reprezintă un pas important în monitorizarea reacțiilor adverse și în constituirea unei baze de date relevante pentru predicția prezenței adulteranților. Astfel, această inițiativă facilitează colaborarea între consumatori, specialiști și autorități, contribuind la creșterea transparenței și a siguranței în utilizarea suplimentelor alimentare.

Nu în ultimul rând, aplicarea metodei de cercetare bazate pe sondaj permite o analiză detaliată și fundamentată a datelor, facilitând formularea unor concluzii relevante pentru îmbunătățirea performanței sportive și promovarea unui stil de viață echilibrat. Totodată, aceste investigații oferă un suport solid pentru formularea recomandărilor destinate sportivilor și autorităților de reglementare în ceea ce privește consumul de suplimente alimentare.

Prin aceste demersuri, teza aduce o contribuție semnificativă atât în domeniul cercetării analitice și toxicologice, cât și în implementarea unor soluții practice pentru protejarea consumatorilor și îmbunătățirea reglementărilor privind suplimentele alimentare.

Originalitatea acestei teze de doctorat constă în abordarea interdisciplinară a problematicii suplimentelor alimentare, îmbinând toxicologia, analiza chimică, reglementările din domeniu și dezvoltarea tehnologică a unei platforme digitale de raportare a reacțiilor adverse. Această integrare inovatoare de tehnologii și metodologii analitice contribuie la un sistem de supraveghere activ și adaptabil pentru protecția sănătății publice.

Prin integrarea acestor domenii, cercetarea contribuie la o înțelegere mai profundă a mecanismelor de adulterare și a impactului acestora asupra sănătății publice.

În concluzie, această cercetare are potențial de contribuție semnificativă în domeniul sănătății publice, oferind date clare și bine documentate despre riscurile asociate cu utilizarea suplimentele alimentare adulterate, care ar putea avea impact asupra deciziilor de reglementare și asupra măsurilor de protecție a consumatorilor.

Bibliografie (selectivă)

1. Akuamoa F., Hoogenboom R.L.A.P., Hamers A., Rietjens I.M.C.M., Bovee (2021) “PDE-5 inhibitors in selected herbal supplements from the Ghanaian market for better erectile function as tested by a bioassay”, *Toxicology in Vitro*, 73: 105130.
2. Cianchino V., Acosta G., Ortega C., Martínez L.D., Gomez M.R. (2008) “Analysis of potential adulteration in herbal medicines and dietary supplements for the weight control by capillary electrophoresis”, *Food Chem.*, 108(3): 1075–1081.
3. Dunn J.D., Gryniewicz-Ruzicka C.M., Mans D.J., Mecker-Pogue L.C., Kauffman J.F., Westenberger B.J., Buhse, L.F. (2012) “Qualitative screening for adulterants in weight-loss supplements by ion mobility spectrometry”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 71: 18–26.
4. Fahmideh F., Marchesi N., Barbieri A. Govoni S. Pascale A. (2022) “Non-Drug Interventions in Glaucoma: Putative Roles for Lifestyle, Diet and Nutritional Supplements”, *Surv. Ophthalmol.*, 67(3): 675–696.
5. **Gheorghiu O.R.C.**, Ciobanu A.M., Guțu, C.M., Dănilă, G.-M., Nițescu, G.V., Rohnean Ș., Baconi D.L. (2025) “Detection of Adulterants in Herbal Weight Loss Supplements”, *J. Mind Med. Sci.*, 12(1): 23.
6. **Gheorghiu O.R.C.**, Ciobanu A.M.; Guțu C.M., Chitescu C.L., Costea G.V., Anghel D.M., Vlasceanu A.M., Baconi, D.L. (2023) “Determination of Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors (PDE-5) in Dietary Supplements”, *Molecules*, 28(10): 4116.
7. Hachem R., Assemet G., Martins N., Balayssac S., Gilard V., Martino R., Malet-Martino, M. (2016) ”Proton NMR for detection, identification and quantification of adulterants in 160 herbal food supplements marketed for weight loss”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 124: 34–47.
8. Hys K. (2020) “Identification of the reasons why individual consumers purchase dietary supplements”, *Perspectives on Consumer Behaviour*, pp.193-209.
9. Komsta L., Waksmundzka-Hajnos M., Sherma, J. (2013) “Thin Layer Chromatography in Drug Analysis”, 1st Edition, CRC Press, pp.187–193.
10. Kowalska T., Sajewicz, M. (2022) “Thin-layer chromatography (TLC) in the screening of botanicals – its versatile potential and selected applications”, *Molecules*, 27: 6607.

11. Lam M., Khoshkhat P., Chamani M., Shahsavari S., Dorkoosh F.A., Rajabi A., Maniruzzaman M., Nokhodchi A. (2022) “In-depth multidisciplinary review of the usage, manufacturing, regulations and market of dietary supplements”, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 67: 102985.
12. Odoardi S., Castrignanò E., Martello S., Chiarotti M., Strano-Rossi S. (2015) “Determination of anabolic agents in dietary supplements by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry”, *Food Additives & Contaminants: Part A*, 32: 635–647.
13. Patel D.N., Li L., Kee C.-L., Ge X., Low M.-Y., Koh H.-L. (2014) “Screening of synthetic PDE-5 inhibitors and their analogues as adulterants: Analytical techniques and challenges”, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 87: 176–190.
14. Popescu A.M., Radu G.L. (2015) “Detection of adulterants by FTIR and GC-MS in herbal slimming food supplements”, *Scientific Bulletin of the University Politehnica of Bucharest, Series B*, 77(4): 1454–2331.
15. Pratiwi R., Dipadharma R.H.F., Prayugo I.J., Layandro O.A. (2021) “Recent analytical method for detection of chemical adulterants in herbal medicine”, *Molecules*, 26: 6606.
16. Žuntar I., Krivohlavek A., Kosić-Vukšić J., Granato D., Kovačević D.B., Putnik P. (2018) “Pharmacological and toxicological health risk of food (herbal) supplements adulterated with erectile dysfunction medications”, *Current Opinion in Food Science*, 24: 9–15.