



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2019 00197**

(22) Data de depozit: **27/03/2019**

(41) Data publicării cererii:
27/11/2020 BOPI nr. **11/2020**

(71) Solicitant:
• **LABORATOARELE FARES BIO VITAL
S.R.L., STR. PLANTELOR NR. 50,
ORĂȘTIE, HD, RO**

(72) Inventatori:
• **MOLDOVAN RADU-IOAN, STR. MUREȘUL
BL. 22, SC.C, ET. 1, AP. 27, ORĂȘTIE, HD,
RO**

(74) Mandatar:
**CABINET N.D. GAVRIL S.R.L.,
STR. ȘTEFAN NEGULESCU NR. 6A,
SECTOR 1, BUCUREȘTI**

(54) ANTIBACTERIAN NATURAL

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un produs antibacterian pentru eliminarea microorganismelor potențial patogene din tractul respirator. Produsul, conform invenție, este constituit în procente masice din 28...65% ulei esențial de arbore de ceai (*Melaleuca alternifolia aetheroleum*), 12...27% ulei esențial de cuișoare (*Caryophylli floris aetheroleum*), 4% ulei esențial de geraniu (*Pelargoni*

aetheroleum), 4...16% ulei esențial de negrilică (*Nigella sativa oleum*), pentru forma de soluție uleioasă și până la 40% ulei de floarea soarelui (*Helianthi oleum*) pentru forma de capsule moi.

Revendicări: 3



ANTIBACTERIAN NATURAL

Invenția se referă la un produs antibacterian natural realizat prin combinarea unor uleiuri esențiale și uleiuri grase care contribuie la eliminarea microorganismelor potențial patogene din tractul respirator, ORL, digestiv și de la nivelul pielii, sub formă de soluție sau capsule moi.

Sunt cunoscute diverse compoziții cu efect antibacterian obținute prin combinarea unor extracte din plante medicinale indigene și/sau exotice.

De exemplu produsul Balda (Bionovactiv) obținut din extracte vegetale selectionate din ginger indian (*Whitania Somnifera*), cornaci/ciulin de baltă/castan de apă (*Trapa natans*), vița de vie (*Vitis vinifera*), măr (*Pyrus Malus*) sau, crema **Dermogent** (Aromscience) realizată dintr-un amestec de plante și produse apicole: rostopasca (*Chelidonium majus*), tataneasa (*Symphytum officinale*), coada-soricelului (*Achillea millefolium*), propolis și musetel (*Matricaria chamomilla*).

WO/2014/095049 – se referă la un produs fitoterapeutic, dermatologic, antibacterian având în compoziție ulei de chimen negru (semințe sativa *Nigelia*), ulei de măsline, ulei de arbore de ceai (*Melaleuca alternifolia*), unt de cacao, vitamine A și B12.

US 20110293757 – prezintă o compoziție cu ulei de arbore de ceai (*Melaleuca alternifolia*) împreună cu un purtător acceptabil farmaceutic sau terapeutic și / sau diluant utilizată pentru tratamentul și prevenirea cancerului de piele.

Dezavantajul compozițiilor prezentate în datele din literatură este acela că au o biodisponibilitate redusă.

Problema tehnică propusă spre rezolvare este realizarea unei combinații de uleiuri esențiale și uleiuri grase cu puternic efect antibacterian prin eliminarea microorganismelor potențial patogene din tractul respirator, ORL, digestiv și de la nivelul pielii.

Soluția tehnică la această problemă constă în asocierea uleiului esențial de tea-tree (*Melaleuca alternifolia aetheroleum*) cu ulei esențial de cuișoare (*Caryophylli floris aetheroleum*), ulei esențial de geraniu (*Pelargoni aetheroleum*), ulei gras de negrilica (*Nigella sativa oleum*) și ulei de floarea soarelui (*Helianthi oleum*).

Produsul antibacterian natural poate fi prezentat sub forma de capsule moi sau soluție uleioasă.

Produsul antibacterian natural, conform invenției, înlătură dezavantajul menționat, prin aceea că este obținut prin asocierea a 60-80% ulei esențial de tea-tree (*Melaleuca alternifolia aetheroleum*), 20-40% ulei esențial de cuișoare (*Caryophylli floris aetheroleum*), 3-20% ulei esențial de geraniu (*Pelargoni aetheroleum*) și 3-20% ulei de negrilica (*Nigella sativa oleum*) ca soluție uleioasă, în timp ce pentru capsule moi se asociază 20-40% ulei esențial de tea-tree (*Melaleuca alternifolia aetheroleum*), 5-25% ulei esențial de cuișoare (*Caryophylli floris aetheroleum*), 3-20% ulei esențial de geraniu (*Pelargoni aetheroleum*), 40-60% ulei de floarea soarelui (*Helianthi oleum*) și 15-35% ulei de negrilică (*Nigella sativa*

oleum).

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- produsul antibacterian natural contribuie la eliminarea microorganismelor potențial patogene din tractul respirator, digestiv, ORL și de la nivelul pielii;
- este un produs absolut natural, bine tolerat, fara efecte negative;
- produsul poate fi o alternativa naturala pentru persoanele care prezinta rezistenta, intoleranta sau reactii alergice la antibioterapie.

Se dă în continuare câte un exemplu de realizare a produsului antibacterian natural conform invenției:

Exemplul 1 : Produsul antibacterian natural conform invenției sub formă de soluție de uleiuri esențiale și uleiuri grase constă în aceea că pentru a obtine 100 kg produs, se omogenizează într-un vas de sticlă prevăzut cu agitator 65 kg ulei esențial de tea-tree (*Melaleuca alternifolia aetheroleum*), 27 kg ulei esențial de cuișoare (*Caryophylli floris aetheroleum*), 4 kg ulei esențial de geraniu (*Pelargoni aetheroleum*) și 4 kg ulei de negrilică (*Nigella sativa oleum*).

Fiecare materie primă recepționată este supusă unui set de analize de laborator specific conform specificațiilor tehnice de calitate întocmite pe baza Farmacopeei Europene ed. în vigoare, Farmacopeea Romana și legislației în vigoare.

Sunt analizate caracteristicile organoleptice, densitatea, indicele de refracție și puterea rotatorie.

Dupa primirea avizului favorabil din partea Departamentului Controlul calității materiile prime sunt depozitate in conditii de mediu controlat temperatura 0° – 30°C și umiditate relativă a aerului de maxim 75% până în momentul intrării în procesul de producție.

In procesul de producție intră ca și materii prime uleiurile esențiale și uleiul gras.

Pe baza formulei de fabricație materiile prime sunt cântarite și intră în procesul de producție.

Semifabricatul este realizat prin omogenizarea uleiurilor esențiale într-un vas de sticla prevazut cu agitator.

Dupa omogenizare se realizeaza operatia de filtrare cu ajutorul instalației de filtrare la vid.

Semifabricatul astfel obtinut este verificat din punct de vederea organoleptic și fizico-chimic. Acest amestec trebuie să aibă un aspect de lichid limpede, slab vascos, culoare galben pal, gust si miros aromat, o densitate cuprinsa între 0.920-0.950, indice de refracție între 1,470-1,500 și putere rotatorie +2°...+8°.

După primirea avizului din partea Departamentului Controlul calității semifabricatul trece la etapa de ambalare.

Ambalarea se realizează prin dozarea în sticle brune de 10 ml prevăzute cu picurător care apoi sunt introduse în cutii.

Exemplul 2 : Produsul antibacterian natural conform invenției sub formă de capsule moi constă în aceea ca pentru a obtine 100 kg produs, 28 kg. se asociaza

ulei esențial de tea-tree (*Melaleuca alternifolia aetheroleum*), 12 kg. ulei esențial de cuișoare (*Caryophylli floris aetheroleum*), 4 kg. ulei esențial de geraniu (*Pelargoni aetheroleum*), 40 kg. ulei de floarea soarelui (*Helianthi oleum*) și 16 kg. ulei de negrilică (*Nigella sativa oleum*).

Fiecare materie primă recepționată este supusă unui set de analize de laborator specific conform specificațiilor tehnice de calitate întocmite pe baza Farmacopeei Europene ed. în vigoare, Farmacopeea Română și legislației în vigoare.

Sunt analizate caracteristicile organoleptice, densitatea, indicele de refracție și puterea rotatorie.

Dupa primirea avizului favorabil din partea Departamentului Controlul calității materiile prime sunt depozitate în condiții de mediu controlat temperatura 0° – 30°C și umiditate relativă a aerului de maxim 75% până în momentul intrării în procesul de producție.

În procesul de producție intră ca și materii prime uleiurile esențiale și uleiurile grase.

Pe baza formulei de fabricație materiile prime sunt cântărite și intră în procesul de producție.

Semifabricatul este realizat prin omogenizarea uleiurilor esențiale până la obținerea unei componente omogene, apoi este filtrat cu ajutorul instalației de filtrare la vid.

Semifabricatul astfel obținut este verificat din punct de vedere organoleptic și fizico-chimic. Acest amestec trebuie să aibă un aspect de lichid limpede, slab vâcos, culoare galben pal, gust și miros aromat, o densitate cuprinsă între 0,9300- 0,9500, indice de refracție între 1,470-1,500 și o putere rotatorie cuprinsă între 0 ... +5.

După primirea avizului din partea departamentului controlul calității semifabricatul trece la etapa de încapsulare (250 mg amestec/capsulă) care se realizează cu ajutorul unei mașini de încapsulat. Se prepară stratul exterior al capsulelor care este pe bază de gelatină și apă.

Principiul de bază de fabricare a capsulelor moi este de a tăia un flux de lichid dublu strat (exterior: lichid de film, interior: conținut) la anumite intervale. Acest lucru are ca rezultat lichidul de film care înconjoară lichidul de conținut și formarea de capsule sferice.

Straturile de gelatină sunt poziționate între două role de laminare, lichidul de conținut este injectat utilizând o pompă la momentul tăierii sub presiune a foilor de către matrițe, foile tăiate sub presiune sunt sigilate la cald, făcând capsule perfect lipite.

Capsulele astfel obținute sunt verificate vizual de către personal din cadrul departamentului controlul calității și intră la operația de uscare.

Încapsularea și uscarea capsulelor se face în condiții controlate la o temperatură de 20°C și o umiditate de 30%.

Dupa uscare capsulele sunt verificate din punct de vedere calitativ și trec la etapa de blisterizare care se realizează cu ajutorul mașinii de blisterizat în blistere de PVC + Al. După blisterizare, acestea sunt ambalate în cutii de carton.

În continuare sunt prezentate, pe scurt, proprietățile, efectele favorabile, compoziția chimică a plantelor din asociere, utilizate pentru obținerea produsului finit.

Uleiurile esențiale sunt cele care conferă parfumul caracteristic al plantelor. Izolate din matricea vegetală, ele constituie cele mai concentrate extracte din plante medicinale (de exemplu din 100 kg cimbru se obțin 500 grame de ulei esențial) de aceea sunt și cele mai eficiente remedii naturale pentru menținerea sănătății.

Un ulei esențial este compus din zeci de substanțe chimice de sine-stătătoare, care se absorb foarte repede în organism și a căror combinație generează proprietățile acestuia. Astăzi se știe că acești constituenți acționează împreună prin sinergism, mai eficient decât un singur compus izolat din ulei. Acest fapt face ca bacteriile să nu poată dezvolta rezistență la uleiurile esențiale, așa cum se petrece la preparatele de sinteză care sunt formate dintr-o singură substanță activă.

Uleiul esențial este un lichid hidrofob concentrat care conține compuși volatili aromatici din plante. Uleiurile esențiale sunt, de asemenea, cunoscute sub numele de uleiuri volatile, uleiuri eterice sau pur și simplu ca „ulei de” planta din care au fost extrase, cum ar fi uleiul de cuișoare. Un ulei este „esențial”, în sensul că acesta poartă un miros distinctiv, sau esența plantei.

Uleiurile esențiale sunt produse specifice regnului vegetal, caracterizate de o volatilitate mai mică sau mai mare, izolate din plante sau organe de plante aromatice printr-un procedeu fizic, posedând un miros agreabil (sau dezagreabil), specific sursei vegetale din care provin.

Ulei esențial de ti-tree

Denumire științifică: *Melaleuca alternifolia* Cheel. sin. *M. linariifolia* var. *alternifolia*

Familie: *Myrtaceae*

Descrierea plantei: Se prezintă ca un copac înalt de până la 7 m, cu coroană stufoasă și scoarță albă, papiriformă. Lăstarii tineri și inflorescențele arborelui sunt acoperite cu peri tectori mătăsoși, în timp ce ramurile vârstnice sunt nude. Frunzele opuse sunt ascuțit lanceolate, drepte până la recurbate în formă de seceră, lungi de 1-2,5 cm, având glande oleifere vizibile plasate pe suprafață. Florile sunt grupate în spice de 3-5 cm, având un aspect general de masă flaușată, albă-gălbuie. Arborii, foarte rezistenți față de dăunători, cresc spontan în zona mlăștinoasă din New South Wales și Queensland (Australia). Arborele robust, veșnic verde, are o rată mare de creștere, astăzi fiind cultivat și în afara Australiei (Africa de Sud, Angola, India și Malaysia), în plantații, când portul este arbustiform, nedepășind 1,5 m în înălțime. Din plantații se recoltează cu mașini speciale și se prelucrează exemplarele în vârsta de 12-14 luni, în scopul extracției uleiului volatil, folosindu-se frunzele și vârfurile ramurilor [1].

Produs vegetal: Se folosește uleiul volatil extras prin distilare din frunzele și vârfurile ramurilor tinere prelevate de la ti-tree.

Descrierea uleiului esențial: Conform monografiei EMA: Este un lichid limpede, mobil, incolor sau galben pal, fără urme vizibile de apă și are un miros plăcut ca terebentina cu un conținut ridicat de terpene [2].

Compoziția uleiului esențial:

Conform Monografiei EMA:

- terpinen-4-ol – componentul principal
- α -terpineol
- terpinolen
- γ -terpinen
- p-cimen
- limonen
- α -terpinen
- α -pinen
- 1,8-cineol
- sabinen
- aromadendren [2]

Proprietăți terapeutice urmărite în acest caz: antibacterian la nivelul aparatului respirator, ORL, digestiv și cutanat.

Evaluarea eficienței uleiului esențial de ti-tree

Uleiul esențial de ti-tree este cunoscut din anul 1925 pentru acțiunea bactericidă, antiseptică netoxică, folosit în chirurgie, infecții cu diverse localizări în organism. Uleiul esențial este folosit în prezent ca agent puternic antimicrobian și antifungic în creme, săpunuri, paste de dinți și alte preparate și a fost utilizat atât pe plan extern, cât și pe plan intern, de către aromoterapeuții [2].

Mecanism de acțiune: este cu atât mai puternic cu cât conținutul uleiului în terpinen-4-ol este mai ridicat. Datorită lipofiliei ridicate traversează cu ușurință țesuturile, producând liza, pierderea integrității membranei bacteriene și pierderea materialului intracelular bacterian [3].

Studii *in vitro*

Acționează pe un spectru larg de bacterii, cum ar fi: *Acinetobacter baumannii*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces spp.*, *Bacillus cereus*, *Bacteroides spp.*, *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *Porphyromonas endodontalis*, *P. gingivalis*, *Prevotella spp.*, *Prevotella intermedia*, *Propionibacterium acnes*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *S. aureus (methicillin resistant)*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *Streptococcus pyogenes*, răspunzătoare de producerea infecțiilor respiratorii, ORL, digestive și ale pielii, la concentrații minime inhibitorii cuprinse între 0.003–8% (vol/vol) [3].

A fost determinată CMI (concentrația minimă inhibitorie) a uleiului esențial de ti-tree pentru microorganismele patogene: *Stafilococci coagulazo-negativi* (0.06-3% v/v), *Staphylococcus aureus (inclusiv MRSA)* (0.12-0.5%), *Streptococcus spp.* (0.03-0.12%), *vancomycin-resistant enterococci (VRE)* (0.5-1%), *Acinetobacter baumannii* (0.06-1%), *Escherichia coli* (0.12-0.25%), *Klebsiella pneumoniae* (0.12- 0.5%). Gama largă de organisme susceptibile la uleiul esențial de ti-tree sugerează că acesta poate fi util pentru antisepsia pielii [6].

CMI (concentrația minimă inhibitorie) a uleiului esențial de ti-tree variază între 0,06 și 0,5% (v/v) pentru *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus spp.* și între 2 până la 8% (v/v) pentru *Pseudomonas aeruginosa*. [7].

Studiile *in vitro* au arătat că CMI (concentrația minimă inhibitorie) și CMB (concentrația minimă bactericidă) a uleiului esențial de ti-tree variază între 0.003 to 2% (v/v), pentru bacteriile din cavitatea orală: *Actinomyces spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus rhamnosus*, sugerând că uleiul esențial de ti-tree poate fi util în produsele de îngrijire orală și în menținerea igienei orale [8].

Uleiul esențial de ti-tree a arătat efecte antibacteriene *in vitro* împotriva bacteriilor anaerobe găsite în cavitatea bucală, inclusiv asupra *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* și *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [9].

Uleiul esențial de ti-tree în concentrația > 0,5% produce scăderea viabilității bacteriei Gram- pozitive răspunzătoare de halitoză, *Solobacterium moorei*, sugerând faptul că uleiul de ti-tree este benefic pentru îngrijirea cavității orale [10].

Studii pre-clinice la animale

O cremă cu 10% ulei esențial de ti-tree a fost testată comparativ cu o cremă comercială în tratamentul dermatitei acute și cronice localizată la câini. 57 animale cu leziuni însoțite de prurit la nivelul pielii, dermatite cu infecții bacteriene au fost înrolați în 2 grupuri. Aceștia au primit topic o cremă de două ori pe zi. După 10 zile de tratament s-a observat o rată de vindecare în procent de 71% în cazul grupului cu ulei esențial de ti-tree și 41% în cazul grupului control. Uleiul esențial de ti-tree este o alternativă rapidă și sigură pentru tratamentele convenționale în cazul dermatitei cu prurit [11].

Studiile au arătat că uleiul esențial de ti-tree este eficient la animalele cu infecții la nivelul urechilor, după administrarea locală, timp de 2 săptămâni [31].

Studii clinice la oameni

S-a investigat eficiența și toleranța unui gel cu 5% ulei esențial de ti-tree la 124 pacienți cu acnee în comparație cu o loțiune cu 5% peroxid de benzoil. Rezultatele au arătat că ambele tratamente au avut în ameliorarea acneei pacienților prin reducerea numărului de leziuni inflamate și neinflamate, deși debutul acțiunii uleiului de ti-tree a fost mai lent. Uleiul esențial de ti-tree a produs mai puțin uscăciunea și pruritul zonelor afectate, decât peroxidul de benzoil și mai puține reacții adverse [4].

Două tipuri de tratamente topice pentru eradicarea MRSA (stafilococului auriu rezistent la meticilină) au fost comparate la pacienții spitalizați: un tratament standard ce a inclus unguent nazal cu 2% mupirocină, săpun cu 4% gluconat de clorhexidină și o cremă cu 1% sulfadiazină de argint versus o cremă cu 10% ulei esențial de ti-tree, gel de duș cu 5% ulei de ti-tree, ambele administrate timp de 5 zile. 114 pacienți au primit tratamentul standard, dintre care la 56 (49%) pacienți a fost eradicată infecția. 110 pacienți au primit tratamentul cu ti-tree, iar 46 persoane (41%) au fost eradicați. Mupirocina a fost mai eficientă pentru eliminarea nazală a bacteriei (78%) decât crema cu ti-tree (47%), dar gelul cu ti-tree a fost mai eficient decât clorhexidina și sulfadiazina de argint pentru curățarea superficială a pielii și a leziunilor pielii. Preparatele cu ti-treee au fost

eficiente, sigure și bine tolerate și ar putea fi luate în considerare în regimurile de eradicare a bacteriei MRSA [5].

Evaluarea siguranței uleiului esențial de ti-tree

Toxicitate preclinică

Toxicitate acută

Conform monografiei EMA, DL50 orală (doza care provoacă efectul letal la 50% dintre animalele din lotul testat) a uleiului esențial de ti-tree este 1.9-2.6 ml/kg (1.4-2.7 g/ kg) greutate corporală.

Șobolani care au primit 1,5 g / kg sau mai mult au părut letargici și ataxici 72 de ore după administrarea dozei. În ziua 4, toate animalele, cu excepția unui animal, la această doză și-au recăpătat funcția locomotorie [12].

DL50 dermică la iepuri este > 5g/kg (Comitetul de experți al Consiliului Europei privind produsele cosmetice 2001) [13].

Toxicitate subcronică și cronică

Nu s-au raportat decese sau efecte toxice într-un studiu de iritare a pielii de 30 de zile la iepuri utilizând un ulei esențial de ti-tree 25% în parafină lichidă, decât o ușoară iritație inițială (Comitetul de experți al Consiliului Europei privind produsele cosmetice 2001) [13].

Terpinen-4-ol nu a produs modificări în morfologia sau funcția rinichilor la șobolani în urma unor doze orale repetate de 400 mg/kg, timp de 28 zile și s-a considerat ca fiind netoxică. Astfel, doza orală la care nu apar efecte adverse, a terpinen-4-olului, poate fi estimată la 400 mg/kg [2].

Cineolul administrat la șoareci prin gavaj, timp de 28 zile, la doze de până la 1200 mg / kg pe nu a produs modificări.

Cineolul administrat la șoareci prin gavaj, timp de 80 săptămâni, 6 zile pe săptămână, în dozele de 8 sau 32 mg/kg, nu a produs modificări evidente în comparație cu grupul control. Astfel, doza orală la care nu apar efecte adverse, a cineolului, poate fi estimată la 300 mg/kg [2].

Mutagenitate și genotoxicitate

S-a evaluat activitatea mutagenică a uleiului esențial de ti-tree în testul Ames folosind tulpini de Salmonella typhimurium sau Escherichia coli, iar rezultatele au arătat că uleiul esențial nu are activitate mutagenică [14].

Uleiul esențial de ti-tree în concentrații cuprinse între 95 μg/ml și 365 μg/ml nu a crescut nici aberațiilor cromozomiale în limfocitele umane, fiind nongenotoxic [15].

Toxicitate reproductivă

Uleiul esențial de ti-tree este potențial embriofetotoxic numai dacă este ingerat în cantități relativ ridicate [12].

Phototoxicitate

Uleiul esențial de ti-tree nediluat nu produce efecte fototoxice când este aplicat pe pielea șoarecilor fără păr [16].

Ototoxicitate

Soluția cu ulei esențial de ti-tree 2% este sigură și eficientă la nivelul urechii în expuneri scurte de 30 minute [16].

Toxicitate clinică

Uleiul esențial de ti-tree are o siguranță bună pentru uz extern. Nu s-au raportat efecte adverse în urma utilizării preparatelor cu 5-10% ulei esențial [16].

În 2005, Nielsen a revizuit toxicitatea raportată a uleiului esențial de ti-tree și a componentelor sale majore și a obținut un NOAEL (doza orală la care nu apar efecte adverse) estimat pentru uleiul total de 330 mg/kg greutate corporală [2, 17].

Nu s-au înregistrat decese în urma consumului de ulei esențial de ti-tree [18].

Reacții adverse

La câteva persoane au fost raportate cazuri de dermatită alergică de contact după aplicarea externă a preparatelor cu ulei de ti-tree. Asta are loc din cauza formării unor produși de degradare în timp [16].

Interacțiuni

Nu s-au raportat.

Sarcină și alăptare

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea.

Siguranța în timpul sarcinii și alăptării nu a fost stabilită. În absența unor date suficiente, utilizarea în timpul sarcinii și alăptării nu este recomandată.

Supradozare

Ingestia accidentală poate provoca depresia sistemului nervos central și slăbiciunea musculară. Cu toate acestea, la adulți aceste simptome, în general, se rezolvă în decurs de 36 de ore [2].

Contraindicații și precauții

Este contraindicat în cazurile cunoscute de alergie la plantele din familia Myrtaceae [16].

Nu se utilizează nediluat sau în concentrații mari pe zone mari ale corpului [16].

Condiții de acceptabilitate pentru materiile prime:

Uleiul esențial de ti-tree se obține prin antrenare cu vapori de apă a frunzelor.

Uleiul de ti-tree este un lichid incolor până la galben pal, având un miros puternic, picant, racoritor-camforat.

Caracteristici:

Denumire	Caracteristici	Densitate	Putere rotatorie	Indice de refracție
Ulei esențial de ti tree	Lichid limpede, incolor până la slab gălbui, miros aromat, caracteristic	0,885.... 0,906	+5+15°	1,475... 1,482

Ulei esențial de cuișoare

Denumire științifică: *Syzygium aromaticum* L. sin. *Eugenia caryophyllus*

Familie: *Myrtaceae*

Descrierea plantei: Este un arbore care poate atinge 20 m înălțime. Prezintă frunze persistente, coriacee, ovale, acuminate și flori tetramere, albe-rozee, grupate în cime, caduce la înflorire. Din acest motiv se recoltează bobocii florali. Aceștia sunt

constituiți dintr-un receptacul care prin uscare capătă o culoare brună-negricioasă, suprafața fiind fin striată. Bobocul este alungit la bază și rotunjit la partea superioară, ceea ce îi conferă un aspect cuneiform. Caliciul este format din 4 lobi ascuțiți, iar corola constituită din patru petale gălbui, membranoase, imbricate, adăpostește numeroase stamine. Mirosul este plăcut, puternic aromatic, înțepător, arzător.

Specia este originară din insulele Moluca și sudul Filipinelor, fiind cultivată în multe țări tropicale. Principalii furnizori ai produsului medicamentos sunt Indonezia, Malaysia, Madagascar, Sri Lanka, insulele Africii de Est (Zanzibar și Pemba) și țările Americii de Sud.

Produs vegetal: Se recoltează bobocii florali de cuișoare și uleiul esențial extras din aceștia prin antrenare cu vapori de apă. Produsul vegetal conține 15-20% ulei esențial.

Descrierea uleiului esențial: Uleiul esențial din bobocii florali este un lichid gălbui până la brun, uneori ușor vâscos. În contact cu fierul, culoare devine brun-închisă. Mirosul uleiului este picant, dulceag, caracteristic eugenolului, cu elemente proaspăt-fructate în nota de debut și cu o ușoară notă de acid acetic.

Compoziția uleiului esențial

Conform Monografiei EMA:

-cele mai importante 3 componente care reprezintă aproape 99% din uleiul esențial sunt: eugenolul (75–88%), acetat de eugenil (4–15%) și β -cariofilen (5–14%)

-alte componente: chavicol, izoeugenol, acetat de benzil, α -, β -pinen, limonen, humulen, cariofilen epoxid, cariofilen oxid [19].

Proprietăți terapeutice urmărite în acest caz: antibacterian la nivelul aparatului respirator, ORL, digestiv și cutanat.

Evaluarea eficienței uleiului esențial de cuișoare

Conform EMA [16]: Uleiul esențial de cuișoare a fost utilizat tradițional pentru tratamentul unor infecții minore, dureri de gât, tuse asociată cu răceală. Datorită conținutului ridicat de eugenol în uleiul esențial, efectele eugenolului sunt adesea extrapolate la întregul ulei esențial.

Mecanism de acțiune: acțiunea poate fi datorată interacțiunii eugenolului cu membrana celulelor bacteriene, pe care o distruge, cauzează și pierderea materialului intracelular vital, inhibarea sintezei de ADN și proteine, care în final duce la moartea bacteriei [20].

Studii *in vitro*

S-a testat *in vitro* acțiunea antibacteriană a uleiului esențial de cuișoare asupra câtorva bacterii cauzatoare de infecții respiratorii, digestive, cutanate la om, și anume: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *E. faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* și *Micrococcus luteus*. Rezultatele au arătat că uleiul esențial a fost activ împotriva bacteriilor testate cu excepția, *Pseudomonas aeruginosa* [21].

Uleiul esențial de cuișoare (0.4% v/v) dispersat într-o soluție de zahăr a avut efect germicid împotriva a câtorva bacterii: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, distrugându-le în 2-7 minute de la contactul cu acestea [22].

Studiile au arătat că uleiul esențial de cuișoare acționează împotriva patogenilor majoritari ai tractului respirator (*Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* și *Stenotrophomonas maltophilia*), putând fi un agent potențial antimicrobian pentru tratamentul anumitor infecții [23].

S-a demonstrat faptul că uleiul esențial de cuișoare are activitate puternică antimicrobiană, la diferite concentrații, asupra mai multor tulpini bacteriene, care produc infecții la nivelul aparatului respirator, ORL, digestiv și cutanat.: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Beneckea natriegens*, *Brevibacterium linens*, *Brocothrix thermosphacta*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium sporogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Erwinia carotovora*, *E. coli*, *Flavobacterium suaveolens*, *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc cremoris*, *Proteus vulgaris*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Salmonella pullorum*, *Staphylococcus sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella sp.*, *Yersinia enterocolitica* [24].

Un alt studiu a arătat că eugenolul – principiul activ al uleiului esențial de cuișoare – are capacitatea de inhibare a dezvoltării bacteriei *Streptococcus pneumoniae*, răspunzătoare de pneumonie. La concentrația de 0,12% omoară bacteria în 60 minute de la expunere. În plus, eugenolul și penicilina au efect sinergic împotriva pneumococului [25].

Uleiul esențial de cuișoare a demonstrat că are efect bacteriostatic asupra tulpinilor patogene de *Nocardia* izolate de la pacienții cu infecții respiratorii [26].

S-a constatat că eugenolul inhibă creșterea a 30 de tulpini de *Helicobacter pylori* testate, care provoacă ulcer, la o concentrație de 2 μ/ml după 9 și 12 ore de incubare. Bacteriile nu au dezvoltat rezistență nici după 10 pasaje la concentrații crescătoare sub-inhibitoare [30].

Studiile au arătat că uleiul esențial de cuișoare are activitate împotriva *Propionibacterium acnes*, ce produce acnee. Concentrația minimă de inhibare indică o mare lipofilitate și un potențial al uleiului pentru activitatea in vivo [32].

Studii pre-clinice pe animale de laborator

S-a studiat efectul unei soluții orale care conține 1% ulei esențial de cuișoare, pe termen scurt de 15 zile și pe termen lung de 30 zile, la șoarecii cu pneumonie indusă prin instilații nazale cu *Klebsiella pneumoniae* ATCC 43816. Rezultatele au arătat că uleiul esențial a redus colonizarea plămânilor cu această bacterie atât după tratamentul de 15 zile, cât și după tratamentul de 30 zile aplicat la animalele de laborator. În plus, uleiul esențial a cauzat și protecția țesutului pulmonar împotriva efectelor negative ale infecției și a crescut imunitatea, care are rol important în eliminarea infecției din plămâni [27].

Studiile au arătat că uleiul esențial de cuișoare este eficient la animalele cu infecții la nivelul urechilor, după administrarea locală, timp de 2 săptămâni [31].

Studii clinice la oameni

S-a investigat efectul unor picături otice cu ulei esențial de cuișoare, lavandă și geraniu la 70 pacienți cu otită externă acută în comparație cu o soluție cu 0.3% ciprofloxacina, administrate sub formă de 3 picături, la 12 ore, timp de o săptămână.

Toate simptomele urmărite s-au ameliorat la ambele grupuri după sfârșitul tratamentului și s-au redus culturile de bacterii ce produc otită, preparatul natural fiind eficient pentru reducerea infecției și simptomelor [33].

Evaluarea siguranței uleiului esențial de cuișoare

Toxicitate preclinică

Toxicitate acută

La șobolani, DL50 (doza care provoacă efectul letal la 50% dintre animalele din lotul testat) orală de ulei esențial este 1.8–3.72 g/kg.

La șobolani, DL50 (doza care provoacă efectul letal la 50% dintre animalele din lotul testat) orală de eugenol este 2.68 g/kg [19,28].

La iepuri: aplicare cutanată - DL50 = 5 g/kg ulei esențial [16].

Toxicitate cronică

Conform monografiei EMA: Uleiul esențial de cuișoare administrat la șobolani, în doza de 35 mg și 70 mg, timp de 8 săptămâni, a fost tolerat, fără semne de toxicitate. Doze mai mari au dus la inactivitate și la scădere în greutate [19].

Mutagenitate și genotoxicitate

Conform monografiei EMA: Nu s-au observat semne de efecte mutagene în testul de aberație cromozomială in vitro la nivelul fibroblastelor din hamsteri la concentrații de până la 0,04 mg/ml ulei de cuișoare [19].

Toxicitate reproductivă

Șoriceii de sex feminin au primit ulei esențial de cuișoare din ziua a 6-a până în ziua a 15-a de gestație, pe cale orală, în doza de 2,2 până la 215 mg/kg/zi greutate corporală. Fetușii au fost obținuți în ziua 17. Utilizarea uleiului de cuișoare nu a avut niciun efect toxic privind implantarea și supraviețuirea mamei și fătului. Numărul de malformații a țesuturilor moi și a sistemul scheletic nu a fost diferit de cel din grupul de control. Rezultate similare s-au obținut și la femele de șobolani, de hamsteri și de iepuri [19].

Toxicitate clinică

Nu au fost raportate cazuri de toxicitate clinică în urma consumului de ulei esențial de cuișoare.

Reacții adverse

În formă concentrată, uleiul de cuișoare poate irita mucoasele [29].

Interacțiuni

Nu se cunosc.

Sarcină și alăptare

Nu există date disponibile. În absența unor date suficiente, utilizarea în timpul sarcinii și alăptării nu este recomandată [19].

Contraindicații și precauții

Utilizarea terapeutică a uleiului esențial de cuișoare ar trebui contraindicată în cazurile de hipersensibilitate la uleiul esențial de cuișoare și hipersensibilitate la balsamul de Peru [19].

Condiții de acceptabilitate pentru materiile prime:

Uleiul esențial de cuișoare se obține prin antrenare cu vapori a mugurilor floriali.

Uleiul este un lichid galbui pana la brun, uneori usor vascos. Mirosul uleiului este picant, dulceag, caracteristic eugenolului cu elemente proaspat-fructate in nota de debut si o usoara nota de acid acetic.

Caracteristici:

Denumire	Caracteristici	Densitate	Putere rotatorie	Indice de refractie	Continut in eugenol
Ulei esential de cuiisoare	Lichid limpede, galbui pana la brun, miros aromat, caracteristic.	1,030...1,03	-2° 0°	1,5280...1,530	min. 70%

Ulei esențial de geraniu

Denumire științifică: *Pelargonium graveolens* L.

Familie: *Geraniaceae*

Descrierea plantei: Este o plantă ierboasă, perenă, atunci când crește în regiuni cu climă tropicală, având frunzele intens colorate. În regiuni cu climă temperată, planta nu rezistă în timpul iernii și trebuie replantată în fiecare an. Crește până la 1 m înălțime, devine lemnoasă, cu frunze parfumate, incizate, cu flori roz.

Originea geraniului se găsește de fapt în Africa de Sud, de unde a pătruns mai întâi în Algeria și Maroc, fiind cultivat și recoltat în scopul obținerii uleiului volatil pentru casele de parfumerie franțuzești.

Produs vegetal: Pentru obținerea uleiului volatil se folosesc tulpinile cu frunze care se supun antrenării cu vapori.

Descrierea uleiului esențial: Uleiul de geraniu este un lichid verde-măsliniu până la maroniu, care devine galben după câțva timp. Proaspăt distilat, are un miros ușor respingător în nota de debut, datorită prezenței sulfurii de metil, care probabil se formează în urma degradării rapide a plantei după recoltare. Se caracterizează printr-un miros foarte intens, verde, ierbos-rozat, cu o notă fructat-mentolată și cu un fond persistent, dulceag-rozat. Gustul este amar, ierbaceu și deloc plăcut, ceea ce și explică faptul că este foarte rar folosit în arome.

Compoziția uleiului esențial:

- conține o mare cantitate de alcooli – l-citronelol, geraniol, linalool
- esteri – format de citronelil, format de geranil, acetat de geranil
- aldehide și cetone – izomentonă, citronelal, citral [34]

Proprietăți terapeutice urmărite în acest caz: antibacterian la nivelul aparatului respirator, ORL, digestiv și cutanat.

Evaluarea eficienței uleiului esențial de geraniu

În aromaterapie se folosește ca antiseptic datorită pronunțatei activități bactericide și antifungice a citronelolului [36].

Mecanism de acțiune: O caracteristică importantă a uleiurilor esențiale și a

componentelor acestora este hidrofobia lor, care le permite să pătrundă în lipidele membranei celulare bacteriene și în mitocondriile, perturbând structurile celulare și făcându-le mai permeabile, ceea ce conduce la eliminarea componentelor celulelor bacteriene și moartea acestora [37].

Studii *in vitro*

Uleiul esențial de geraniu a demonstrat o acțiune antibacteriană puternică comparabilă cu cea a amoxicilinei și cloramfenicolului împotriva *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *L. monocytogenes* și *S. enteritidis*. β -citronellole este principiul activ majoritar responsabil de acțiunea antibacteriană [35].

S-a testat acțiunea antibacteriană a uleiului esențial de geraniu împotriva bacteriilor Gram-negative și Gram-pozitive. Rezultatele au arătat că acest ulei a fost eficient împotriva dezvoltării bacteriilor: *S. aureus*, *B. subtilis*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. coli* [37].

S-a evaluat activitatea antibacteriană a uleiului esențial de geraniu asupra bacteriilor Gram-negative izolate din răni greu de vindecat infectate cu *E. coli*, *C. freundii*, *E. sakazakii*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* și *P. aeruginosa*. Rezultatele au demonstrat că uleiul de geraniu are activitate puternic antibacteriană asupra acestor agenți patogeni la concentrații între 3.0 μ l/ml și 10.5 μ l/ml [38].

S-a demonstrat acțiunea antibacteriană a uleiului esențial împotriva tulpinii enterococice *E. faecalis*, de la nivel endodontic, ceea ce arată că uleiul poate fi folosit pentru evitarea infecțiilor endodontice persistente [39].

S-a constatat faptul că uleiul esențial de geraniu are activitate puternică antimicrobiană, la diferite concentrații, asupra mai multor tulpini bacteriene, care produc infecții la nivelul aparatului respirator, ORL, digestiv și cutanat.: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacillus subtilis*, *Beneckea natrigens*, *Brevibacterium linens*, *Brocothrix thermosphacta*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium sporogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium suaveolens*, *Leuconostoc cremoris*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Salmonella pullorum*, *Staphylococcus sp.*, *Klebsiella pneumoniae* [24].

Evaluarea siguranței uleiului esențial de geraniu

Toxicitate preclinică

Toxicitate acută

La șobolani, DL50 (doza care provoacă efectul letal la 50% dintre animalele din lotul testat) orală de ulei esențial este >5g/kg.

La iepuri: aplicare cutanată - DL50 = 2,5 g/kg ulei esențial [40].

Toxicitate cronică

Nu există date.

Mutagenitate și genotoxicitate

Uleiul esențial de geraniu a fost studiat în testele de mutagenitate și s-a arătat că acesta nu este mutagenic pe tulpinile de *Salmonella typhimurium* și inhibă activitatea mutagenică a 2-aminoantracenei.

Geraniolul și β -cariofilenul au demonstrat activitate anticancerigenă [40].

Toxicitate clinică

Cazuri de dermatită la persoanele cu hipersensibilitate cauzate de uleiul de

geraniu prezent în cosmetice au fost raportate. Unele date indică faptul că uleiul de geraniu este nesensibilizat, non-iritant și non-fototoxic pentru pielea umană [34].

Reacții adverse

Poate produce reacții alergice la aplicare cutanată [41].

Interacțiuni

Nu se cunosc.

Sarcină și alăptare

Uleiul esențial este sigur în sarcină și alăptare [42].

Contraindicații și precauții

Nu se cunosc.

Condiții de acceptabilitate pentru materiile prime:

Uleiul esențial de geraniu se obține prin antrenare cu vapori a tulpinilor cu frunze.

Uleiul de geraniu este un lichid verde-măsliniu până la maroniu, care devine galben după câțva timp. Proaspăt distilat, are un miros ușor respingător în nota de debut, datorită prezenței sulfurii de metil, care probabil se formează în urma degradării rapide a plantei după recoltare. Se caracterizează printr-un miros foarte intens, verde, ierbos-rozat, cu o notă fructat-mentolată și cu un fond persistent, dulceag-rozat. Gustul este amar, ierbaceu și deloc plăcut, ceea ce și explică faptul că este foarte rar folosit în arome.

Condiții de acceptabilitate ca materie primă

Caracteristici:

Denumire	Caracteristici	Densitate	Putere rotatorie	Indice de refracție
Ulei esențial de geraniu	Lichid verde-măsliniu până la maroniu, miros foarte intens, caracteristic	0,884.... 0,892	-14 ⁰ ...-8 ⁰	1,461...1,477

Ulei de negrilică

Denumire științifică: *Nigella sativa* L. sin. *Nigella cretica* Mill.

Familie: *Ranunculaceae*

Descrierea plantei: Negrilica sau chimionul negru este o plantă ierboasă anuală, erectă, care atinge o înălțime de 60 cm. În pământ, specia prezintă o rădăcină bine dezvoltată, de culoare galben-brună. Tulpina este verde până la verde-închis, pe aceasta găsim frunzele fidate de culoare verde, care odată cu îmbătrânirea plantei devin brune sau roșieice. Florile tinere prezintă o culoare verde-pal, care la maturitate devin albastre. Fructele sunt capsule care la maturitate au o culoare galben-brună, în ele găsim semințele negre, aromate, cu gust și miros condimentate.

Este nativă din Sudul Europei, Nordul Africii și Sud-Estul Asiei și este

cultivată în multe țări din lume, ca regiunea Mediteraneană de Est, Europa de Sud, India, Pakistan, Siria, Turcia, Arabia Saudită.

Produs vegetal: se folosesc semințele de negrilică, uleiul gras și uleiul volatil din plantă. În acest caz se utilizează uleiul gras de negrilică.

Descrierea uleiului gras: Are o culoare galbenă și un miros picant.

Compoziția uleiului gras:

Este constituit din:

- lipide formate formate din acizii linoleic, palmitic, oleic și stearic
- cantități reduse de glicolipide și fosfolipide
- ulei volatil – timol, carvacrol, pinen, p-cimen, timochinonă
- β -sitosterol, α -tocoferol [1,42,43].

Rol urmărit în acest caz: se folosește ca bază de ulei, dar și ca antiinflamator și antibacterian la nivelul aparatului respirator, ORL, digestiv și cutanat.

Evaluarea eficienței uleiului gras de negrilică

În primul secol d.Hr., medicul grec Dioscorides a relatat că semințele au fost folosite pentru o varietate de probleme, inclusiv dureri de cap, dureri de dinți, congestie nazală și viermi intestinali [44]. Negrilica are numeroase proprietăți printre care: diuretică, antimicrobiană, imunomodulatoare, antiinflamatoare, antioxidantă, ș.a.. Semințele sunt utilizate în diferite afecțiuni respiratorii, cum sunt: bronșită, astm, afecțiuni cutanate, dar și imunitate scăzută, diferite infecții [45].

Mecanism de acțiune: uleiul gras de negrilică acționează prin inhibarea biosintezei de proteine și lipide din celula bacteriană, împiedicând astfel câțiva pași din procesul de transcriere. Acesta acționează similar cu tetraciclinele [43].

Studii *in vitro*

S-a investigat efectul antibacterian al uleiului de negrilică împotriva câtorva bacterii și s-a arătat că acesta inhibă dezvoltarea *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, datorită prezenței compușilor fenolici din uleiul esențial, dar și datorită lipidelor [42].

Uleiul de negrilică presat la rece a arătat că acționează ca antimicrobian asupra tulpinilor patogene: *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. subtilis* și *Staphylococcus aureus* având diametrul de inhibiție între 14-17 mm [43].

Studiile *in vitro* au condus la evidențierea efectului antiinflamator la nivelul celulelor gliale prin scăderea producției de oxid nitric datorită prezenței compușilor fenolici [52].

Studii preclinice pe animalele de laborator

S-a evaluat efectul timochinonei la șobolanii cu inflamații ale aparatului respirator de cauză alergică. Administrarea acestui principiu activ din uleiul de negrilică, timp de 5 zile, a redus inflamația căilor respiratorii, demonstrată prin scăderea semnificativă a citokinelor Th2, inhibarea enzimei COX-2 și scăderea producției de prostaglandină PGD2, la șobolanii cu inflamație pulmonară [46].

Studii clinice

Un studiu dublu-orb a investigat efectul antiinflamator al uleiului de negrilică la 66 pacienți cu simptome de rinită alergică. Rezultatele au arătat că uleiul de negrilică a redus congestia mucoasei nazale, rinoreea și inflamația mucoasei nazale,

în primele 2 săptămâni de tratament [47].

S-a demonstrat acțiunea antibacteriană a uleiului gras de negrilică pentru eradicarea infecției cu *H. pylori* la 88 pacienți cu dispepsie non-ulceroasă. Rezultatele au arătat că semințele de negrilică posedă activitate anti-*H. pylori* eficientă din punct de vedere clinic comparabilă cu tripla-terapie uzuală (claritromicină, amoxicilină, omeprazol) [51].

Evaluarea siguranței uleiului gras de negrilică

Toxicitate preclinică

Toxicitate acută

S-a investigat toxicitatea acută a uleiului gras din semințele de negrilică la șoareci. DL50 (doza care provoacă efectul letal la 50% dintre animalele din lotul testat) orală a uleiului a fost 28.8 ml/kg greutate corporală [48].

Toxicitate cronică

A fost testată toxicitatea cronică la șobolani prin administrarea orală zilnică de ulei gras de negrilică în doza de 2ml/kg timp de 12 săptămâni. Nu s-au observat modificări în ceea ce privește nivelul enzimelor hepatice (aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza, gamma-glutamilttransferaza), histopatologia (inimă, ficat, rinichi și pancreas) după 12 săptămâni. În schimb, a scăzut nivelul colesterolului, glicemiei și trigliceridelor și a crescut nivelul de hematocrit, hemoglobină și greutatea corporală. Uleiul de negrilică are o marjă largă de siguranță în dozele terapeutice [48].

Mutagenitate și genotoxicitate

Nu are efecte mutagenice sau genotoxice, dimpotriva uleiul gras de negrilică protejează celulele împotriva aberațiilor cromozomiale induse de diverse substanțe toxice [49].

Toxicitate reproductivă

Nu are efecte negative asupra aparatului reproducător. Uleiul gras de negrilică are efecte protectoare împotriva substanțelor care afectează funcția reproducătoare [50].

Toxicitate clinică

Nu au fost raportate cazuri de toxicitate clinică.

Administrat în doze uzuale, uleiul de negrilică a dovedit că este lipsit de toxicitate [1].

Reacții adverse

Nu au fost raportate în urma consumului oral de ulei de negrilică.

Interacțiuni

Poate crește biodisponibilitatea amoxicilinei [45].

Sarcină și alăptare

Nu există informații privind siguranța și eficacitatea uleiului de negrilică în timpul sarcinii și alăptării [44].

Contraindicații și precauții

Nu se cunosc

Condiții de acceptabilitate pentru materiile prime:

Ulei de negrilica (*Nigella sativa oleum*) se obține prin presare la rece a

semințelor de negrilică. Este un lichid ușor vâscos, de culoare galbenă și are un miros picant.

Se folosește ca bază de ulei, pentru diluarea uleiurilor esențiale, dar și ca antiinflamator și antibacterian la nivelul aparatului respirator, ORL, digestiv și cutanat.

Caracteristici:

Denumire	Caracteristici	Densitate	Indice de refracție	Indice de peroxid
Ulei de negrilică	Lichid limpede uleios, de culoare galbenă, miros picant caracteristic.	0,905-0,935	1,464-1,484	Max 15

Ulei de floarea soarelui

Denumire științifică: *Helianthus annuus* L.

Familie: *Asteraceae*

Descrierea plantei: Plantă anuală; rădăcină pivotantă, profundă; tulpina de 1-3 m înălțime, erectă, aspru păroasă, simplă sau puțin ramificată la partea superioară, în interior cu măduvă; frunzele alterne, mari, pețiolate, lat ovate, cordate, dințate, aspru păroase pe ambele fețe; antodii solitare sau puține, cu receptaculul aproape plan, nutante, mari, plane; florile ligulate portocalii iar cele centrale, tubuloase, brune, fertile; hipsofilele involucrele foliacee, aspru păroase; înflorirea iulie-octombrie; fructul achenă comprimată, fin catifelat păroasă, de culoare albă, neagră, gălbuie sau pestriță.

Este originară din America de Nord, fiind introdusă în Europa în secolul al XVI-lea [53,54].

Produs vegetal: în acest caz se utilizează uleiul gras obținut din semințele fără pericarp ale plantei.

Descrierea uleiului gras: Conform Farmacopeei Române ed a X-a: lichid uleios, limpede, de culoare galben-aurie, cu miros slab caracteristic.

Compoziția uleiului gras:

- trigliceride – acizi grași constituiți din acid linoleic, oleic, palmitic
- steroide – steroli incluzând campesterol, colesterol, beta-sitosterol [55]

Rol urmărit în acest caz: bază grasă de ulei, fără rol terapeutic

Evaluarea siguranței uleiului gras de floarea soarelui

Nu există cazuri raportate de toxicitate acută, cronică, mutagenitate, carcinogenitate, reproductivă [56].

Condiții de acceptabilitate pentru materiile prime:

Ulei gras de floarea soarelui (*Helianthi oleum*)- este utilizat ca baza, pentru diluarea uleiurilor esențiale, cu scopul ambalării lor în capsule moi.

Caracteristici:

Denumire	Caracteristici	Densitate	Indice de refractie	Indice de peroxid
Ulei de floarea soarelui	Lichid limpede uleios, de culoare galben aurie, miros slab caracteristic.	0,9170 - 0,9240	1,4730 -1,4760	max. 10

Conditii de acceptabilitate pentru produsul finit:

Pentru produsul finit (ambalare la sticluta a 10 ml si ambalare in capsule moi a 250 mg) se urmaresc urmatoorii parametrii:

Proprietati fizico – chimice.

Ambalare ca solutie în flacon de sticla a 10 ml:

Caracteristică	Condiții de admisibilitate
Aspect	Lichid limpede
Culoare	incolor....slab galbui
Miros	Aromat, caracteristic componentelor
Densitate	0,920 – 0,950
Indice de refracție, n_D^{20}	1,47- 1,50
Putere rotatorie, α_D^{20}	+2 ... +8
Masa individuala	10 ml \pm 9%

Ambalare in capsule moi (15 capsule moi a 250 mg)

Caracteristica	Condiții de admisibilitate
Aspect capsula	Capsule gelatinoase moi sub formă cilindrică, cu capete emisferice, cu aspect uniform la suprafața, lucios.
Culoarea capsulei	Galben pal, transparent
Aspect conținut capsula	Amestec de uleiuri esențiale și ulei gras, de culoare gălbuie, cu gust si miros caracteristic.
Timp de dezagregare	max 30'
Uniformitatea masei - masa individuală/capsulă	250 mg - \pm 7,5% față de masa medie stabilita
Densitate	0,930 – 0,950
Indice de refracție, n_D^{20}	1,47- 1,50
Putere rotatorie, α_D^{20}	0 ... +5

Contaminare microbiana:

Parametru analizat	Limita maxima admisa
Număr total de germeni aerobi: Bacterii aerobe/g Fungi/g	Max. 10^5 Max. 10^4
Escherichia coli/g	Absent
Enterobacterii si alte bacterii gram negative/gram sau ml	Max. 10^3
Salmonella/g	Absent

REVEDICĂRI

1 – Antibacterian natural caracterizat prin aceea că, forma de fabricație ca soluție uleioasă, se obține prin asocierea a 60-80% ulei esențial de tea-tree (*Melaleuca alternifolia aetheroleum*), 20-40% ulei esențial de cuișoare (*Caryophylli floris aetheroleum*), 3-20% ulei esențial de geraniu (*Pelargoni aetheroleum*) și 3-20% ulei de negrilica (*Nigella sativa oleum*).

2 - Antibacterian natural caracterizat prin aceea că, forma de fabricație capsule moi, se obține prin asocierea a 20-40% ulei esențial de tea-tree (*Melaleuca alternifolia aetheroleum*), 5-25% ulei esențial de cuișoare (*Caryophylli floris aetheroleum*), 3-20% ulei esențial de geraniu (*Pelargoni aetheroleum*), 40-60% ulei de floarea soarelui (*Helianthi oleum*) și 15-35% ulei de negrilică (*Nigella sativa oleum*).

3 - Antibacterian natural conform revendicărilor 1 și 2 caracterizat prin aceea că are acțiune în eliminarea microorganismelor potențial patogene din tractul respirator, digestiv, și de la nivelul pielii.