



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2022 00679**

(22) Data de depozit: **25/10/2022**

(41) Data publicării cererii:  
**30/03/2023** BOPI nr. **3/2023**

(71) Solicitant:  
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN  
BUCUREȘTI, STR. DIONISIE LUPU NR.37,  
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:  
• **MITITELU MAGDALENA,  
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA,  
PH, RO;**  
• **STANCU ALINA IONELA,  
STR. PRINCIPALĂ, NR.136, SAT FRASIN  
DEAL, COMUNA COBIA, DB, RO;**  
• **OPREA ELIZA, STR.BREBU, NR.4,  
BL.T11, SC.1, ET.1, AP.9, SECTOR 2,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **DIȚU LIA-MARA, BD.REPUBLICII NR.183,  
BL.8C1, AP.31, PLOIEȘTI, PH, RO;**

• **BULEANDRĂ MIHAELA, STR.DUMBRAVA  
NOUĂ, NR.31, BL.P47, SC.3, ET.1, AP.69,  
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **BADEA IRINEL ADRIANA,  
STR.PRIVIGHETORILOR, NR.30,  
DOMNEȘTI, IF, RO;**  
• **DINU-PIRVU CRISTINA ELENA,  
STR. GHEORGHE LAZĂR NR.10, ET.1,  
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **DRĂGĂNESCU DOINA, STR. ANASTASIE  
PANU, NR.30, BL.A16, SC.B, ET.2, AP.45,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **JINGA VIOREL, BD. DECEBAL, NR.13,  
BL.S15, SC.2, ET.4, AP.31, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **NEAÇȘU SORINEL MARIUS,  
STR.MUSCELULUI, NR.84B, CÂMPINA, PH,  
RO;**  
• **FICAI ANTON, STR. RAHOVEI NR. 30-32,  
SC. 2, ET. 1, AP. 11, BRAGADIRU, IF, RO**

(54) **OVULE CU COMPLEX DE INCLUZIUNE  
AL  $\beta$ -CICLODEXTRINEI CU ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție pentru ovule cu principii active naturale, respectiv complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin și ulei volatil de arbore de ceai, destinate tratamentului infecțiilor bacteriene și micotice genito - urinare și vaginale, compoziția având acțiuni antibacteriană, antifungică, antiinflamatoare, imunomodulatoare, calmantă și cicatrizantă. Compoziția pentru ovule conform invenției este constituită din

asocierea masei gelatinoase Farmacopeea Română X cu complexul de incluziune al  $\beta$  - ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin și ulei volatil de arbore de ceai, în următorul raport de asociere exprimat în părți în greutate: 5...5,4: 0,4...0,5: 0,4...0,5: 0,4...0,5: 0,4...0,5.

Revendicări: 1  
Figuri: 8

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



**OVULE CU COMPLEX DE INCLUZIUNE AL  $\beta$ -CICLODEXTRINEI CU  
ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE**

|  |               |
|--|---------------|
| OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI |               |
| Cerere de brevet de invenție             |               |
| Nr. ....                                 | a 2022 de 679 |
| Data depozit .....                       | 25-10-2022    |

Invenția de față se referă la o compoziție pentru ovule cu principii active naturale (complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de arbore de ceai) destinate tratamentului infecțiilor bacteriene și micotice genito-urinare și vaginale, cu acțiune antibacteriană, antifungică, antiinflamatoare, imunomodulatoare, calmantă și cicatrizantă.

Sunt cunoscute diverse ovule cu principii naturale utilizate pentru tratamentul diferitelor afecțiuni vaginale: GINOSEPT, GINEXID, CARPICON, VEREGEN, etc.

**Descriere:** Invenția se referă la o compoziție pentru ovule destinate tratamentului infecțiilor bacteriene și micotice genito-urinare și vaginale, ce constă în aceea că este constituită din asocierea masei gelatinoase (Farmacopeea Română X), complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de arbore de ceai, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 5...5,4 : 0,4...0,5 : 0,4...0,5 : 0,4...0,5 : 0,4...0,5.

Principalele avantaje ale compoziției pentru ovule, conform invenției, sunt următoarele:

- prin asocierea principiilor naturale se obține o acțiune antibacteriană și antifungică eficientă și puternică acoperind un spectru larg de tulpini microbiene (complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de arbore de ceai);

- un efect antiinflamator și cicatrizant semnificativ (complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de arbore de ceai);

- efect imunomodulator prin mecanisme nespecifice (complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de arbore de ceai);

- o acțiune calmantă și anestezică evidentă de la prima utilizare (complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de arbore de ceai);

*[Signature]*

16

Aceste ovule îmbogățesc gama produselor farmaceutice cu principii active naturale utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene și micotice genito-urinare și vaginale, prin aceea că se obține prin asocierea unor produse naturale, fiecare cu efecte cunoscute asupra organismului uman: ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de arbore de ceai.

Acțiunea ovulelor este determinată preponderent de principiile naturale care intră în compoziția acestora:

**Uleiul volatil de cuișoare** a fost obținut prin antrenare cu vapori de apă timp de 4 ore, utilizându-se o instalație standard de tip Neo – Clevenger. Uleiul volatil a fost colectat și menținut la frigider (aprox. 4°C). Inflorescențele uscate de *Eugenia caryophyllata* din care a fost extras uleiul au fost achiziționate de la firma Solaris Plant S.R.L.

#### **Complexul de incluziune al $\beta$ - ciclodextrinei cu uleiul volatil de cuișoare:**

Au fost testate inițial mai multe metode de încapsulare a uleiului volatil de cuișoare și pentru realizarea acestei forme farmaceutice am utilizat triturarea la mojar. Eficiența la încapsulare în  $\beta$  - ciclodextrină a fost de 99,40%, fiind determinată spectrofotometric în conformitate cu datele de literatură.

Determinarea compoziției chimice a uleiului volatil de *Eugenia caryophyllata* și a complexului cu  $\beta$ -ciclodextrină s-a realizat prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă (CG-MS). Aceeași metodă a fost aplicată și pentru celelalte uleiuri volatile utilizate. Se poate observa că diferențele obținute în ceea ce privește compoziția uleiului volatil de *Eugenia caryophyllata* și a complexului de incluziune al acestuia cu  $\beta$ -ciclodextrină sunt nesemnificative (Anexa 2, tabel 2, figura 2 și 3).

Componentul majoritar al uleiului volatil de cuișoare este eugenolul [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22728369/>] alături de  $\beta$ -cariofilen și acetatul de eugenil (Anexa 2, tabel 2) care-i conferă proprietăți antiseptice, antimicrobiene, antivirale, antiinflamatoare [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28407719/>], antioxidante, astringente, analgezice și anestezice recunoscute. Uleiul volatil de cuișoare este folosit în unele intervenții chirurgicale din cavitatea bucală (tratarea abceselor) datorită efectului său antiseptic și antimicrobian foarte intens.

Formarea complexului de incluziune al ciclodextrinei cu uleiul volatil de cuișoare prezintă câteva avantaje (Figura 7): permite eliberarea controlată a componentelor sale, creștere solubilitatea unor componente ale uleiului în apă, previne volatilizarea și degradarea principiilor active din ulei.

17

18

**Uleiul volatil de smirnă** (*Commiphora myrrha*) se remarcă prin proprietățile cicatrizante, antiinfecțioase și antiinflamatorii asupra pielii. Din cele mai vechi timpuri rășina de smirnă a fost utilizată atât pentru aroma sa cât și pentru proprietățile remarcabile asupra corpului și spiritului. Smirna este un arbust nativ în Somalia și Etiopia ce crește până la 5 metri înălțime. Când scoarța este tăiată, arborele emană o rășină vâscoasă gălbuie, care odată uscată se distilă cu vapori de apă, astfel obținându-se uleiul volatil. Compușii principali din compoziția uleiului volatil (furanoeudesma-1,3-diena, curzerena, eudesma-4(15),7-dien-1 $\beta$ -ol, lindestren) (Anexa 2, tabel 3 și fig. 4) determină o acțiune antiinfecțioasă, antimicotică, antivirală, parazitocidă intensă foarte importantă pentru unguentul cicatrizant. Uleiul volatil de smirnă stimulează regenerarea pielii conform rezultatelor studiilor clinice, fiind indicat în tratarea infecțiilor gingivale, eczemelor, infecțiilor fungice, infecțiilor virale. Este un bun imunostimulator. În Africa de Est a fost folosit ca antiinflamator pentru ameliorarea durerilor reumatice, în timp ce în India a fost folosit pentru a trata ulcerele bucale, gingivita și faringita. În zilele noastre este folosit pe scară largă în parfumerie pentru parfumul fin, balsamic și lemnos ce amintește de tămâie, în produse pentru igiena bucală și în preparate pentru diferite afecțiuni ale pielii.

La prepararea compoziției pentru ovule s-a folosit uleiul volatil de smirnă bio, MAYAM, obținut prin distilare cu vapori de apă din oleorășina uscată de smirnă, produs cosmetic natural și organic, certificat Ecocert Greenlife în concordanță cu standardul ECOCERT disponibil la <http://cosmetics.ecocert.com>. Descriere: lichid de vâscozitate medie, culoare galben-marونی, miros pregnant, cald și ușor dulceag, cu note lemnoase și de rășinoase.

**Uleiul volatil de dafin** (*Laurus nobilis*) este recunoscut pentru proprietățile sale antiseptice, antiinflamatoare și analgice, fiind folosit în aplicații topice în caz de micoze și infecții cutanate, dureri reumatismale și musculare. Stimulează sistemul imunitar. În cosmetică este utilizat pentru îngrijirea și igiena pielii și a părului, fiind tonifiant, antioxidant și purifiant. Compoziții principale identificate prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă din uleiul volatil sunt: monoterpene ( $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen, sabinen,), monoterpeneoli (terpinen-4-ol,  $\alpha$ -terpineol, linalool), eugenol, metileugenol și  $\beta$ -cariofilen, (Anexa 2, tabel 4 și fig. 5).

Numeroase studii clinice au demonstrat capacitatea excelentă a uleiului volatil de dafin de a acționa ca un antiseptic, antibacterian, antiviral, antifungic, dar și ca

agent antiinflamator. Protejează țesuturile împotriva deteriorărilor oxidative. Ajută la menținerea unei circulații sanguine normale.

S-a folosit la prepararea compoziției pentru ovule uleiul esențial de dafin bio de la firma MAYAM, produs cosmetic natural și organic certificat de Ecocert Greenlife, obținut prin distilare cu vapori de apă din frunze de dafin. Descriere: lichid clar, galben pal, cu vâscozitate redusă și miros pregnant specific, erbaceu, condimentat, ușor camforos și dulceag.

**Uleiul volatil de arbore de ceai** este un produs terapeutic cu o popularitate crescută în ultimii ani deoarece nu este iritant la nivel topic și prezintă acțiune antimicrobiană semnificativă inclusiv asupra unor tulpini cu rezistență crescută la terapia medicamentoasă.

Numeroase studii clinice realizate de-a lungul timpului au demonstrat capacitatea excelentă a uleiului de arbore de ceai de a acționa ca un antiseptic, antibacterian, antiviral, antifungic, dar și ca agent antiinflamator [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418522/>]. Terpenele din uleiul de arbore de ceai dau acestuia proprietăți antiseptice remarcabile de unde rezultă recomandarea acestuia pentru vindecarea rănilor și combaterea infecțiilor. Un studiu publicat în Journal of Investigative Dermatology din 2006 susține eficiența uleiului de arbore de ceai în combaterea unor specii comune de *Staphylococcus aureus*, dar și MRSA (stafilococ auriu meticilino-rezistent, tulpină rezistentă la multe dintre antibioticele actuale). Din acest motiv, este adesea folosit ca un remediu natural pentru a preveni infecția rănilor mici, tăieturilor și arsurilor.

Se mai remarcă prin conținutul ridicat de terpinen-4-ol, un compus cu acțiune antihistaminică demonstrată, ceea ce determină un efect antialergic crescut.

Dintre principiile active prezente în uleiul de arbore de ceai sunt de menționat l,8-cineol și terpinen-4-ol cu proprietăți insecticide cu capacitate de eliminare a păduchilor atât în stadiile adulte cât și de nimfă. Studiile susțin recomandarea utilizării acestui ulei și la copii pentru combaterea și eliminarea acestor paraziți, deoarece a demonstrat o eficiență semnificativ crescută comparativ cu alte produse din această gamă și datorită toxicității reduse.

Se poate folosi ca adjuvant în: infecțiile respiratorii, ale tractului urinar, în cistite, uretrite, infecții cu *Candida*, utilizat prin băi de șezut, în cazul afecțiunilor respiratorii prin inhalații. În tratamente cosmetice și pentru îngrijirea părului se

14

- Futu

folosește ca adjuvant în cazul: tenului gras, acneic, al erupțiilor cutanate și herpesului, al micozelor unghiilor, pentru scalpul cu exces de sebum și mătreață.

Uleiul volatil de arbore de ceai (*Melaleuca alternifolia*) se obține prin distilarea cu vapori de apă a frunzelor și ramurilor tinerele arborelui de ceai. Uleiul de arbore de ceai este un ulei esențial, de culoare galben pal, cu un miros proaspăt de camfor.

S-a folosit la realizarea compoziției pentru ovule uleiul esențial de arbore de ceai de la firma MAYAM, produs cosmetic natural și organic certificat de Ecocert Greenlife. Compuși principali identificați prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă sunt:  $\alpha$ - și  $\gamma$ -terpinen,  $\alpha$ -terpinolene,  $\alpha$ -terpineol, terpinen-4-ol, p-cimen,  $\gamma$ -elemen, 1,8-cineol (eucaliptol), aromadendrene, (Anexa 2, tabel 5 și fig. 6).

Asocierea tuturor acestor extracte naturale din formula ovulelor duce la obținerea unui efect sinergic antimicrobian, regenerativ, calmant, antiinflamator și cicatrizant.

Avantajul formulei de obținere a ovulelor cu uleiuri volatile constă în aceea că acoperă toată gama de probleme legate de afecțiunile genito-urinare și vaginale: înlătură durerile, o puternică acțiune antiinflamatoare, antimicrobiană, imunomodulatoare și cicatrizantă datorită asocierii uleiurilor volatile din formulă. Această formulă prezintă avantajul utilizării în infecții microbiene în care administrarea antibioticelor de sinteză este contraindicată (alergii la antibiotice de sinteză, sarcină și alăptare, etc).

Se prezintă în continuare mai multe exemple de realizare a invenției.

**Exemplul 1.** Compoziția pentru un ovul (7g) este următoarea: 5g masă gelatinoasă (Farmacopeea Română X), 0,5g complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, 0,5g ulei volatil de smirnă, 0,5g ulei volatil de dafin, 0,5g ulei volatil de arbore de ceai.

Procedul de obținere a invenției constă în aceea că mai întâi se prepară masa gelatinosă conform formulei din Farmacopeea Română ediția X (2g gelatină, 10g glicerină, 4g apă distilată): într-o patentulă gelatina mărunțită se înmoaie cu apa timp de o jumătate de oră, se adaugă glicerina și se încălzește amestecul pe baia de apă până la dizolvarea gelatinei. Cantitatea de masă gelatinoasă corespunzătoare

12

numărului de ovule necesar preparării se lasă să se răcească fără să ajungă la solidificare, se adaugă complexul de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, se amestecă bine, apoi se adaugă celelalte uleiurile volatile, se omogenizează. Amestecul fluid se toarnă în forma metalică unsă cu ulei de vaselină sau silicon și răcită timp de 20-30 de minute în frigider la 3-6°C. Se lasă forma să se întărească la frigider la 5°C și apoi se scot ovulele de pe formă. La preparare se ține cont de capacitatea formei iar materiile prime se iau în lucru în așa fel încât, ținând seamă de factorul de dislocuire, în final pentru un ovul de 7g, să avem compoziția de la Exemplul 1.

**Exemplul 2.** Compoziția pentru un ovul (7g) este următoarea: 5,4g masă gelatinoasă (Farmacopeea Română ediția a-Xa), 0,4g complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, 0,4g ulei volatil de smirnă, 0,4g ulei volatil de dafin, 0,4g ulei volatil de arbore de ceai.

Procedeeul de obținere este cel prezentat la exemplul 1.

**Exemplul 3.** Compoziția pentru un ovul (7g) este următoarea: 5,1g masă gelatinoasă (Farmacopeea Română ediția a-Xa), 0,5g complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, 0,5g ulei volatil de smirnă, 0,4g ulei volatil de dafin, 0,5g ulei volatil de arbore de ceai.

Procedeeul de obținere este cel prezentat la exemplul 1.

Caracteristicile ovulelor:

- aspect omogen, opac;
- culoare alb ușor gălbuie;
- miros aromat-caracteristic;
- formă ovală;
- pH 5-5,5.

Se condiționează în cutii din plastic și se păstrează la loc răcoros și ferit de lumină.

Administrare: un ovul pe zi, intravaginal, de preferat seara la culcare, după efectuarea toaletei locale, pentru a se asigura contactul cu țesutul cervical și vaginal pentru o perioadă cât mai lungă de timp. Se aplică timp de 6-18 zile consecutiv, sau conform recomandării medicului. În formele cronice se recomandă câte un ovul timp

de 10-12 zile pe lună. Se va evita contactul sexual pe perioada tratamentului. Testele întreprinse pe voluntari au evidențiat o bună toleranță și eficiență, însă pentru o mai bună siguranță se recomandă testarea toleranței individuale la prima utilizare a preparatului. //

În Anexa 1 sunt prezentate rezultatele testării activității antimicrobiene a preparatului pe medii de cultură prin metoda difuzimetrică.

În Anexa 2 sunt prezentate rezultatele analizei realizate prin cromatografie de gaze pentru caracterizarea compoziției principalelor ingrediente active folosite la prepararea compoziției pentru ovule.

- *Atta*



## ANEXA I

STUDIUL ACȚIUNII ANTIMICROBIENE A OVULELOR CU COMPLEX DE INCLUZIUNE AL  $\beta$ -CICLODEXTRINEI CU ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE

Testarea activității antimicrobiene a preparatului a fost realizată pe medii de cultură solide, prin măsurarea diametrelor de inhibiție pe patru tulpini levurice din genul *Candida*: *Candida albicans*, *Candida kefir*, *Candida krusei* și *Candida parapsilopsis*, în comparație cu un produs cu aceeași destinație, existent pe piață. Pentru efectuarea testelor, probele au fost diluate în DMSO (100 mg preparat/1 mL). Au fost realizate diluții binare până la 0,78 mg/mL pentru testarea tulpinilor de *Candida kefir*, *Candida krusei* și *Candida parapsilopsis* și până la 3,12 mg/mL pentru testarea tulpinii de *Candida albicans*. În figura 1 sunt evidențiate aspectele macroscopice ale zonelor de inhibiție a creșterii exprimate de tulpinile testate, iar în tabelul 1 sunt listate valorile acestor diametre.

Tabel 1. Aprecierea calitativă a inhibiției creșterii levurice

| Tulpină                      | Preparat    | Diluții preparat |          |          |              |             |             |             |             |
|------------------------------|-------------|------------------|----------|----------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                              |             | 100 mg/mL        | 50 mg/mL | 25 mg/mL | 12,500 mg/mL | 6,250 mg/mL | 3,125 mg/mL | 1,560 mg/mL | 0,781 mg/mL |
| <i>Candida parapsilopsis</i> | Ovule       | +++              | ++       | +        | +            | +           | +           | +           | +           |
|                              | Bază        | ++               | +        | +        | +            | +           | +           | +           | +           |
|                              | Ovule Fares | -                | --       | --       | --           | --          | --          | --          | --          |
| <i>Candida kefir</i>         | Ovule       | +++              | ++       | ++       | ++           | +           | +           | +<br>N/A    | +<br>N/A    |
|                              | Bază        | +-               | +-       | +-       | +-           | +-          | +-          | +-          | +-          |
|                              | Ovule Fares | +                | +-       | +-       | +-           | --          | --          | --          | --          |
| <i>Candida krusei</i>        | Ovule       | ++               | +        | +        | N/A          | N/A         | N/A         | N/A         | N/A         |
|                              | Bază        | --               | --       | --       | --           | --          | --          | --          | --          |
|                              | Ovule Fares | +-               | -        | -        | --           | --          | --          | --          | --          |
| <i>Candida albicans</i>      | Ovule       | +                | +-       | +-       | -            | -           | -           | N/T         | N/T         |
|                              | Bază        | -                | -        | -        | -            | -           | -           | N/T         | N/T         |
|                              | Ovule Fares | -                | -        | -        | -            | -           | -           | N/T         | N/T         |

\*Legenda: fără activitate: --; 5 mm: -; 6-7 mm: +-; 8-10 mm: +; 11-19 mm: ++; 20-29 mm: +++; N/A- nu se aplică; N/T- nu a fost testat.

## ANEXA 2

ANALIZA INGREDIENTELOR ACTIVE DIN OVULELE CU COMPLEX DE INCLUZIUNE AL  $\beta$ -CICLODEXTRINEI CU ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE

Analiza principalelor componente din compoziția uleiurilor volatile folosite la prepararea ovulelor s-a realizat prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă (CG-MS) iar rezultatele sunt prezentate în tabelele 2-6 și figurile 2-7. Sistemul CG-SM a constatat într-un cromatograf de gaze Focus GC cuplat cu un spectrometru de masă cu trapă ionică Polaris Q.

**Tabel 2.** Componentele principale ale uleiului volatil de cuișoare ca atare și sub formă de complex de incluziune cu  $\beta$ -ciclodextrină (rezultate obținute prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă)

| Nr. Crt. | Compus              | RI <sup>1</sup> | Aria relativă % |                  |
|----------|---------------------|-----------------|-----------------|------------------|
|          |                     |                 | UV <sup>2</sup> | CIM <sup>3</sup> |
| 1        | eugenol             | 1358            | 90,67           | 94,71            |
| 2        | $\beta$ -cariofilen | 1417            | 3,98            | 0,33             |
| 3        | humulen             | 1449            | 0,41            | 0,06             |
| 4        | acetat de eugenil   | 1513            | 4,77            | 4,66             |
| 5        | oxid de cariofilen  | 1582            | 0,17            | 0,04             |

Legendă: <sup>1</sup> Indici Kovats; <sup>2</sup> Ulei volatil de cuișoare (*Eugenia caryophyllata*) neîncapsulat; <sup>3</sup> Complex de incluziune obținut prin triturare la mojar.

**Tabel 3.** Componentele principale al uleiului volatil de smirnă (rezultate obținute prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă)

| Nr. Crt. | Compus                             | RI <sup>1</sup> | Aria relativă % |
|----------|------------------------------------|-----------------|-----------------|
| 1        | $\beta$ -elemen                    | 1379            | 2,63            |
| 2        | curzeren                           | 1492            | 24,76           |
| 3        | furanoeudesma-1,3-diena            | 1620            | 40,35           |
| 4        | lindestren                         | 1624            | 9,74            |
| 5        | eudesma-4(15),7-dien-1 $\beta$ -ol | 1669            | 9,97            |

Legendă: <sup>1</sup> Indici Kovats

8

**Tabel 4.** Componentele principale ale uleiului volatil de dafin, (rezultate obținute prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă)

| Nr. Crt. | Compus                       | RI <sup>1</sup> | Aria relativă % |
|----------|------------------------------|-----------------|-----------------|
| 1        | $\alpha$ -pinen              | 932             | 3,95            |
| 2        | sabinen                      | 968             | 8,07            |
| 3        | $\beta$ -pinen               | 982             | 0,44            |
| 4        | eucaliptol                   | 1023            | 56,61           |
| 5        | linalool                     | 1087            | 0,65            |
| 6        | terpinen-4-ol                | 1170            | 2,71            |
| 7        | $\alpha$ -terpineol          | 1182            | 1,69            |
| 8        | acetat de $\alpha$ -terpinil | 1337            | 10,43           |
| 9        | eugenol                      | 1344            | 0,59            |
| 10       | metileugenol                 | 1385            | 1,05            |
| 11       | $\beta$ -cariofilen          | 1409            | 0,44            |

Legendă: <sup>1</sup> Indici Kovats**Tabel 5.** Componentele principale ale uleiului volatil de arbore de ceai (rezultate obținute prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă)

| Nr. Crt. | Compus               | RI <sup>1</sup> | Aria relativă % |
|----------|----------------------|-----------------|-----------------|
| 1        | $\alpha$ -terpinen   | 1009            | 10,85           |
| 2        | p-cimen              | 1017            | 2,63            |
| 3        | eucaliptol           | 1026            | 3,76            |
| 4        | $\gamma$ -terpinen   | 1051            | 18,77           |
| 5        | $\alpha$ -terpinolen | 1078            | 3,43            |
| 6        | terpinen-4-ol        | 1175            | 36,32           |
| 7        | $\alpha$ -terpineol  | 1183            | 2,63            |
| 8        | $\gamma$ -elemen     | 1430            | 1,95            |
| 9        | aromadendrene        | 1454            | 0,75            |
| 10       | $\alpha$ -muurolen   | 1490            | 3,88            |
| 11       | $\gamma$ -cadinene   | 1512            | 3,48            |

Legendă: <sup>1</sup> Indici Kovats

H. H. H.

4

## BIBLIOGRAFIE

1. Farmacopeea Română ediția a-Xa, 1993.
2. Babaoglu, H. C., Bayrak, A., Ozdemir, N., Ozgun, N., Encapsulation of clove essential oil in hydroxypropyl beta-cyclodextrin for characterization, controlled release and antioxidant activity. *J. Food. Process. Preserv.*, 41 (2017) 1-8;
3. Hill, E., L., Gomes, C., Taylor, M.T., Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing essential oils (trans-cinnamadehyde, eugenol, cinnamon bark, and clove bud extracts) for antimicrobial delivery applications, *Food Sci. Tech.*, 51 (2013) 86: 93;
4. David, V., Medvedovici, A., Metode De Separare Și Analiză Cromatografică, Editura Universității din București, 2007, Capitolul 9. Separarea cromatografică- aspecte generale, pgs. 130:132, Capitolul 13. Spectrometria de masă utilizată ca tehnică de detecție în cromatografie, pgs. 225-226;
5. Kratz, P.D., H. van Den, D., A Generalization of the retention index system including linear temperature programmed gas-liquid partition chromatography. *J. Chromatogr.*, 11 (1963) 463:467;
6. Singh G, Maurya S, DeLampasona MP, Catalan CA. A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food Chem Toxicol.* 2007, 45, 1650–61.
7. Shalaby M, Hammouda A. Analgesic, anti-inflammatory and anti-hyperlipidemic activities of Commiphora molmol extract (Myrrh) *J Intercult Ethnopharmacol.* 2014;3(2):56–62
8. Henry Ivanz A. Boy, Alfred Joshua H. Rutilla, Kimbberly A. Santos, Allister Matthew T. Ty, Alicia I. Yu, Tooba Mahboob, Jitbanjong Tangpoong, Veeranoot Nissapatorn, Recommended Medicinal Plants as Source of Natural Products: A Review, *Digital Chinese Medicine*, Volume 1, Issue 2, 2018, 131-142, [https://doi.org/10.1016/S2589-3777\(19\)30018-7](https://doi.org/10.1016/S2589-3777(19)30018-7)
9. Rahman MM, Garvey M, Piddock LJ, Gibbons S. Antibacterial terpenes from the oleo-resin of Commiphora molmol (Engl.) *Phytother Res.* 2008;22(10):1356–1360
10. Perveen K, Bokhari N, Siddique I, Al-Rashid S. Antifungal activity of essential oil of Commiphora molmol Oleo Gum Resin. *J Essent Oil Bear Plants.* 2018;21(3):667–673
11. Djilani, A. and Dicko, A. The therapeutic benefits of essential oils. *Nutrition, well-being and health*, 7, 2012, 155-179;
12. Miguel, M.G. Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. *Molecules*, 2010, 15(12), 9252-9287;
13. Patrakar, R., Mansuriya, M., & Patil, P. (2012). Phytochemical and pharmacological review on *Laurus nobilis*. *International journal of pharmaceutical and chemical sciences*, 1(2), 595-602;
14. Sayyah, M., Saroukhani, G., Peirovi, A., & Kamalinejad, M. (2003). Analgesic and anti-inflammatory activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* Linn. *Phytotherapy Research*, 17(7), 733-736;
15. Baratta, M. T., Dorman, H. D., Deans, S. G., Biondi, D. M., & Ruberto, G. (1998). Chemical composition, antimicrobial and antioxidative activity of laurel, sage, rosemary, oregano and coriander essential oils. *Journal of Essential Oil Research*, 10(6), 618-627;
16. Ånséhn, S. 1990. The effect of tea tree oil on human pathogenic bacteria and fungi in a laboratory study. *Swed. J. Biol. Med.* 2:5-8;
17. Arweiler, N. B., N. Donos, L. Netuschil, E. Reich, and A. Sculean. 2000. Clinical and antibacterial effect of tea tree oil—a pilot study. *Clin. Oral Investig.* 4:70-73.

Stitiu

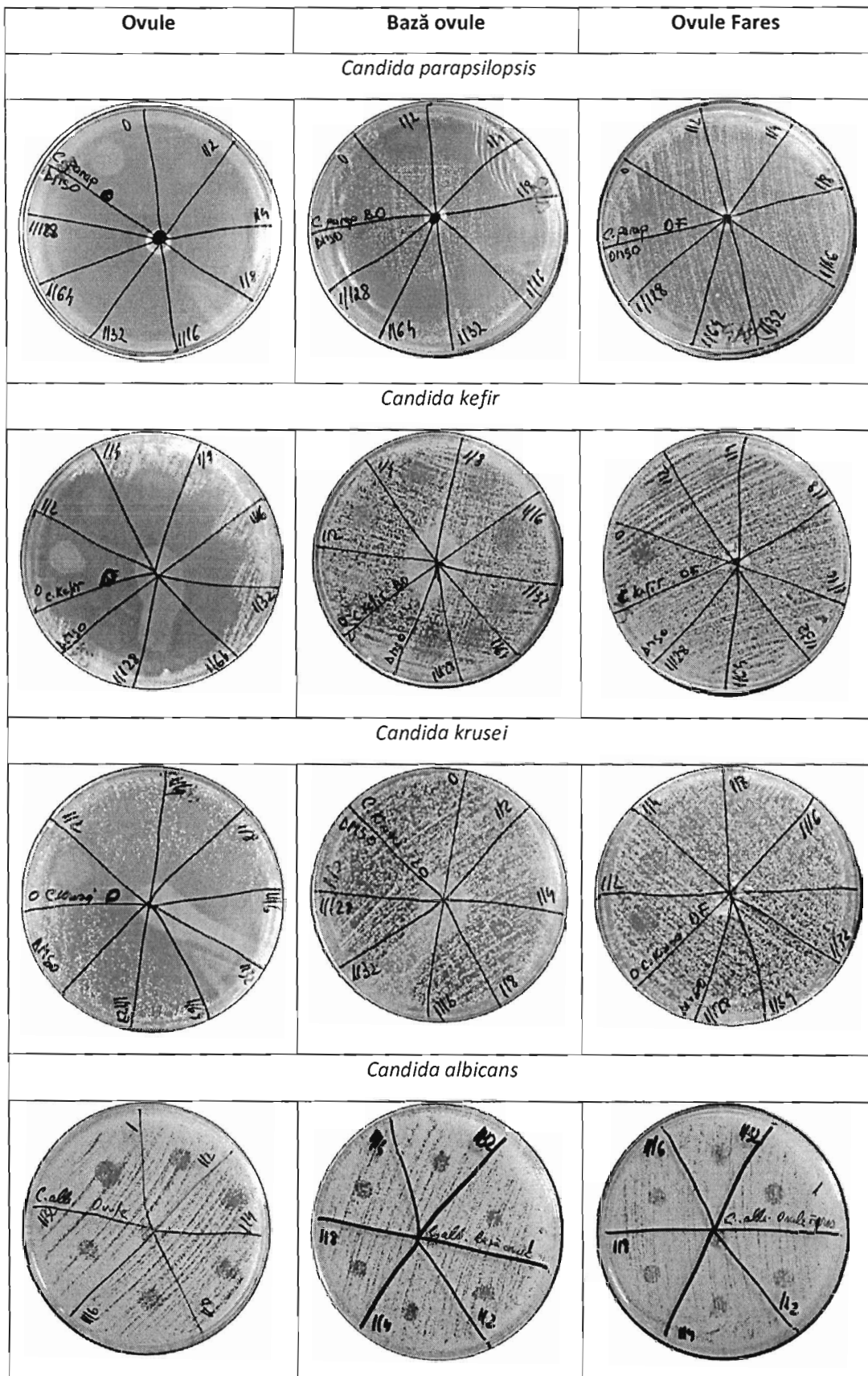
**OVULE CU COMPLEX DE INCLUZIUNE AL  $\beta$ -CICLODEXTRINEI CU  
ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE**

**Revendicare**

Compoziție pentru ovule destinate tratamentului infecțiilor bacteriene și micotice genito-urinare și vaginale, caracterizată prin aceea că este constituită din asocierea masei gelatinoase (Farmacopeea Română X), complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de arbore de ceai, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 5...5,4 : 0,4...0,5 : 0,4...0,5 : 0,4...0,5 : 0,4...0,5.

5

Figura 1. Evidențierea activității antimicrobiene a ovulelor



Stela

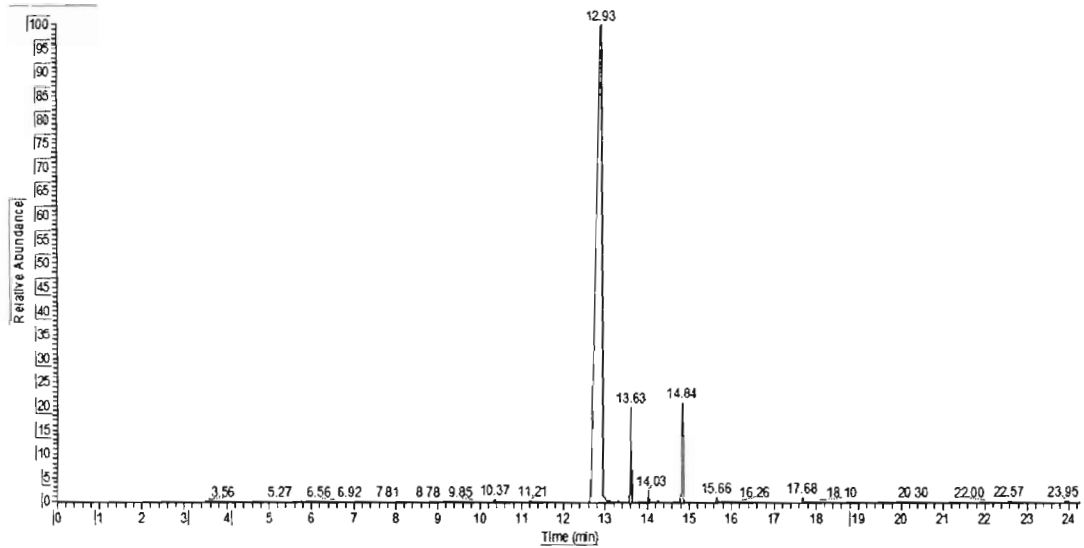


Figura 2. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de cuișoare liber

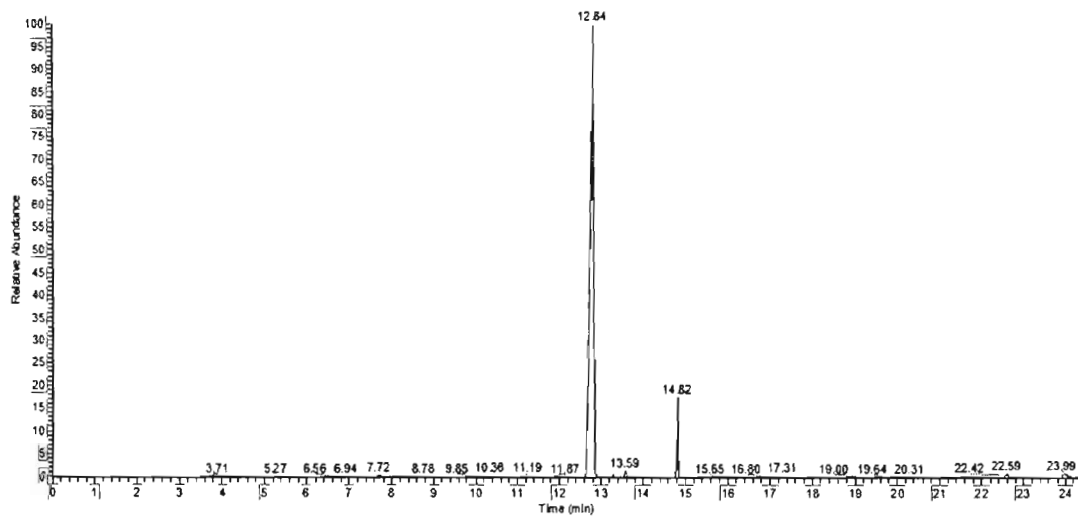


Figura 3. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de cuișoare din complexul de incluziune cu  $\beta$ -ciclodextrină obținut prin mojarare

*Attila*

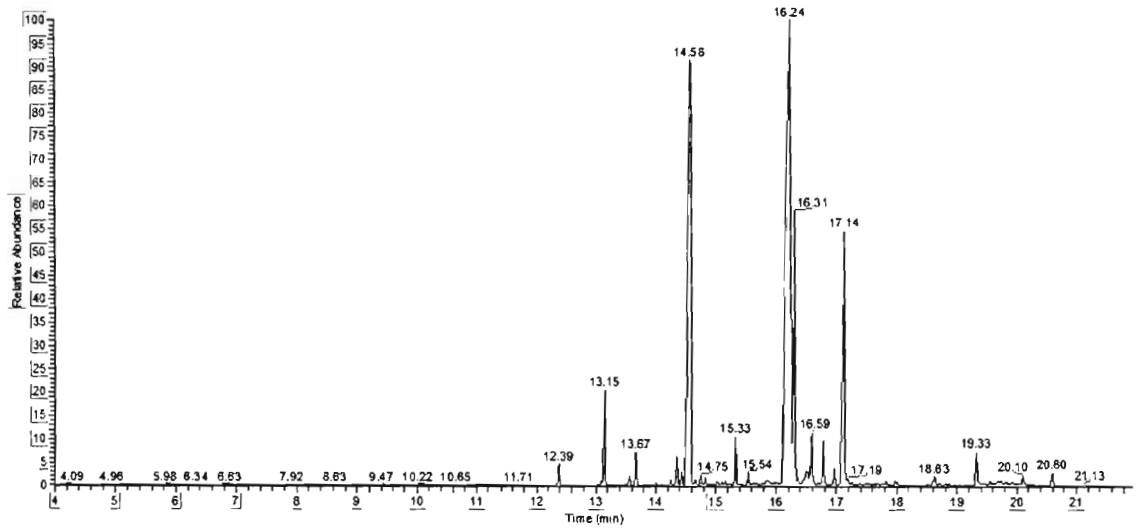


Figura 4. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de smirna

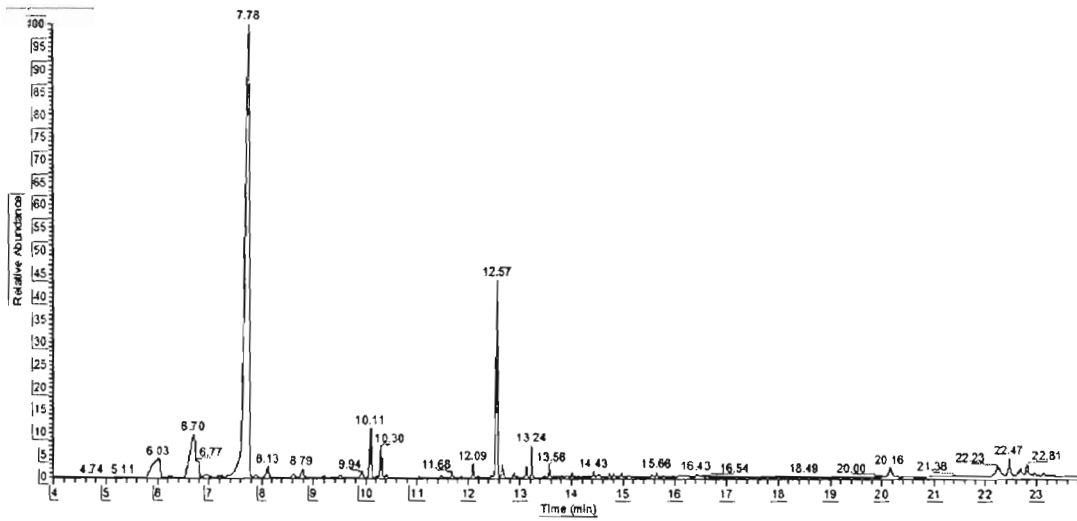


Figura 5. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de dafin

*Stilts*



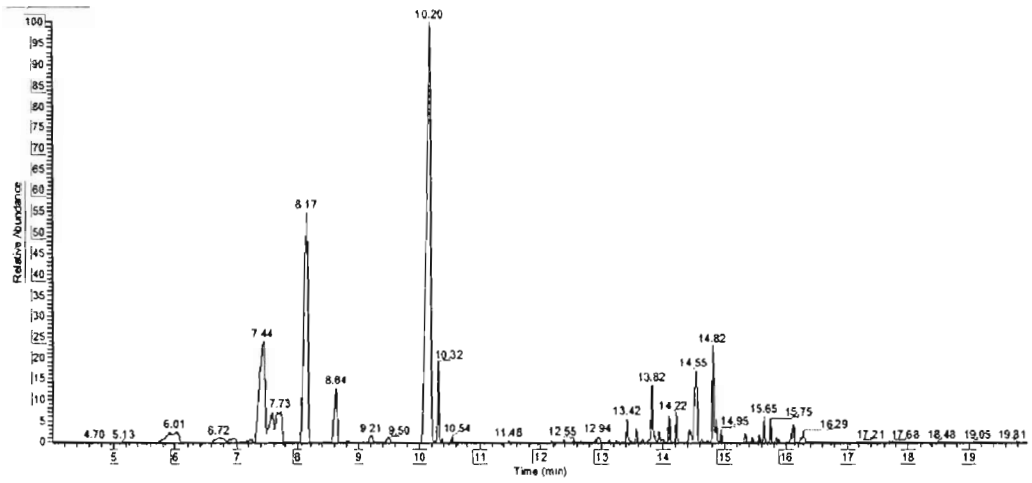


Figura 6. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de arbore de ceai



Figura 7. Complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare

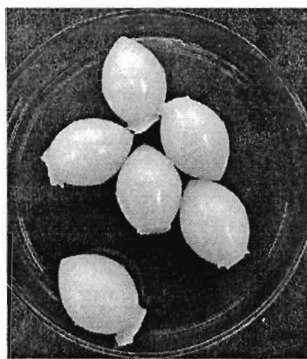


Figura 8. Ovule cu complex de incluziune al  $\beta$ -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare