



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 00648**

(22) Data de depozit: **26/07/2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **26/02/2016** BOPI nr. **2/2016**

(41) Data publicării cererii:
30/01/2012 BOPI nr. **1/2012**

(73) Titular:
• **DAN IOSIF, STR. PRINCIPALĂ NR.256,
LIVEZENI, MS, RO**

(72) Inventatori:
• **DAN IOSIF, STR. PRINCIPALĂ NR.256,
LIVEZENI, MS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**RO 81439; RO 98319; RO 111149 B1;
RO a 2006 00387 A2**

(54) **COMPOZIȚIE CU EFECT ANTIPARAZITAR, ANTIVIRAL,
ANTIMICOTIC, ANTIBACTERIAN, ANTITUMORAL**



RO 126998 B1

1 Inventția se referă la o compoziție cu efect antiparazitar, antiviral, antimicotic, antibac-
2 terian, antitumoral, cu utilizare în domeniul zoo-veterinar.

3 Terpenele sunt compuși chimici larg răspândiți în natură, în principal în plante, fiind
4 constituenți ai uleiurilor esențiale. Exemple de terpeni includ citral, pinen, nerol, beta-iononă,
5 geraniol, carvacrol, eugenol, carvonă, terpineol, anetol, camfor, mentol, limonen, nerolidol,
6 farnesol, fitol, caroten, scualenă, timol, tocotrienol, alcool perilic, borneol, mircen, simen,
7 caren, terpenen și linalool. S-a descoperit că terpenele inhibă creșterea celulelor
8 canceroase, descresc mărimea tumorilor, scad nivelul de colesterol și au un efect biocid
9 asupra microorganismelor *in vitro*.

10 **Owawunmi (Letters in Applied Microbiology, 1993, 9(3): 105-108)** a arătat că un
11 mediu de cultură cu mai mult de 0,01% citral reduce concentrația *E. coli* și, la 0,08%, se
12 obține un efect bactericid.

13 **US 5 673 468** descrie o formulare de terpeni bazată pe ulei de pin, utilizată ca dezin-
14 fectant sau antiseptic.

15 **US 5 849 956** arată că o terpenă izolată din orez are activitate antimucegai.

16 **US 5 939 050** descrie un produs antimicrobian pentru igiena orală, alcătuit dintr-un
17 amestec de două sau trei terpeni cu efect sinergetic.

18 S-a descoperit că terpenele sunt agenți tumorali eficienți și netoxici, care au o
19 multitudine de mecanisme de acțiune (**Crowell, Crit. Rev. Onc. 1994, 5(I):1-22**). Geraniolul,
20 tocotrienolul, alcoolul perilic, beta-iononele și *d*-limonen-ul suprimă activitatea hepatică a
21 reductazei HMG-CoA, ca un prim pas de limitare a sintezei de colesterol, scăzând nivelul de
22 colesterol în animale (**Elson și colab, J. Nutr., 1994, 124; 607-614**). *d*-limonen-ul și gera-
23 niolul reduc tumorile mamare și suprimă creșterea tumorilor transplantate (**Yu și colab, J.**
24 **Agri. Food Chem., 1995, 43:2144-2147**).

25 S-a descoperit, de asemenea, că terpenele inhibă creșterea *in vitro* a bacteriilor și
26 fungilor (**Chaumont și colab, Ann. Pharm. Fr. 1992, 50(3); 156-166**) și a unor paraziți
27 interni și externi (**Hooser și colab, J. Am. Vet. Med. Ass, 1986, 189:905-908**).

28 Geraniolul inhibă creșterea bacteriilor *Candida Albicans* și *Saccharomices Cerevisiae*
29 (**Bard și colab, Lipids, 1998, 23(6): 534-538**).

30 Beta-ionona are activitate antifungică ce determină inhibarea germinării sporilor
31 (**Mikhlin și colab, Prikl. Biokhim, Microbiol, 1983, 19:795-803**).

32 S-a demonstrat că un produs ce conține 1% ulei de trandafir inhibă creșterea unor
33 bacterii (*Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *E. coli* și *H. pylori*).

34 Terpenele acționează împotriva microorganismelor în mai multe moduri:

- 35 - interferează cu bistratul fosfolipidic al membranei celulare;
- 36 - afectează sistemele enzimatic;
- 37 - distrug sau inactivează materialul genetic.

38 Există, în același timp, o serie de dezavantaje ale terpenelor, dintre care se pot
39 menționa:

- 40 - terpenele sunt lichide, ceea ce poate determina dificultăți în manipulare, făcându-le
41 neutilizabile pentru anumite scopuri;
- 42 - terpenele nu sunt miscibile cu apa și necesită utilizarea unor produse tensioactive
43 pentru a prepara emulsii apoase;
- 44 - terpenele sunt susceptibile la oxidare în emulsii apoase, ceea ce reprezintă o
45 problemă la stocarea în timp îndelungat.

46 **RO 81439** se referă la un produs medicamentos folosit în tratamentul infestărilor cu
47 paraziți intestinali, constituit din 4 părți tinctură de propolis 30%, 3 părți *Herba thymi*, 2 părți

RO 126998 B1

<i>Herba absinthii</i> , 3 părți <i>Fructus anisi</i> sau <i>Fructus coriandri</i> , condiționat, de preferință, sub formă de comprimate, prin procedee în sine cunoscute.	1
RO 98319 prezintă un extract apos vegetal, care este constituit din 15 părți <i>herba Thymi serpylli</i> , 20 părți <i>herba Origani</i> , 10 părți <i>flos Millefolii</i> , 20 părți <i>fructus Juniperi</i> , 10 părți <i>fructus Foeniculi</i> , 20 părți <i>turiones Pini</i> , 5 părți <i>herba Hyssopi</i> , părțile fiind exprimate în greutate.	3 5
RO 11149 B1 se referă la extracte biologice active, din plante, și procedeu de obținere a acestora. Procedeu de obținere constă în realizarea unei extracții prin menținerea unei suspensii de semințe de plante din familia umbelifere, în apă sau solvenți organici, de tipul hidrocarburilor alifatiche, fracții petroliere, alcoolii, raportul semințe/solvent fiind de 1/3 până la 1/4, într-o baie generatoare de ultrasunete cu o frecvență cuprinsă între 20 și 40 KHz, timp de 10...60 min, la temperatură ambiantă și presiune atmosferică.	7 9 11
RO a 2006 00387 descrie un procedeu și instalația de obținere a unui unguent cu extracte vegetale și unguent obținut cu aceste extracte. Procedeu conform invenției cuprinde următoarele etape: deshidratarea masei vegetale; batozare, sitare și măcinarea masei vegetale uscate; prepararea extractelor vegetale prin macerare cu solvent sau prin ultrasonare; concentrarea extractului vegetal în câmp de ultrasunete; eventual, atomizarea extractului concentrat; înglobarea extractului obținut în colagen și cu colagen cu excipienți uzuali.	13 15 17 19
Problema tehnică pe care urmărește să o rezolve invenția constă în obținerea unei compoziții cu efect antiparazitar, antiviral, antimicotic, antibacterian și antitumoral.	21
Soluția tehnică va consta în aceea că se asociază într-o compoziție următoarele componente: frunze de <i>Artemisia annua</i> , frunze de <i>Origanum vulgare</i> și fructe de <i>Pimpinella anisum</i> împreună cu un antioxidant alcătuit din: acid citric, acid ascorbic, vitamina A, β-caroten, coenzima Q10 și acid lipoic.	23 25
Compoziția conform invenției este alcătuită din: 10...40% <i>Artemisia Annu folia</i> , 10...40% <i>Origanum Vulgare folia</i> , 10...40% <i>Pimpinella Anisum fructus</i> și 0,1...1% antioxidant, procentele fiind exprimate în greutate.	27
Compoziția conform invenției prezintă următoarele avantaje:	29
- este stabilă la oxidare, fără apă sau agenți tensioactivi;	
- asigură cinetica de eliberare a terpenelor în organismul uman și animal;	31
- conținutul de terpene este responsabil de efectul antiparazitar, antiviral, antimicotic, antibacterian, antitumoral.	33
Se prezintă în continuare 2 exemple de realizare a invenției.	
Exemplul 1. Se realizează o compoziție cu efect antiparazitar, antiviral, antimicotic, antibacterian, antitumoral, conform invenției, alcătuită din:	35
- 40% <i>Artemisia Annu (folie)</i> ;	37
- 39% <i>Origanum Vulgare (folie)</i> ;	
- 20% <i>Pimpinella Anisum (fructe)</i> ;	39
-1% acid ascorbic,	
printr-un procedeu alcătuit din următoarele operații:	41
- uscarea frunzelor de <i>Artemisia Annu</i> și <i>Origanum Vulgare</i> prin liofilizare;	
- mărunțirea elementelor compoziției prin măcinare și tratament cu ultrasunete, pentru mărirea digestibilității produsului;	43
- condiționarea produsului prin microcapsulare, în scopul limitării proceselor oxidative.	45
Procedeu de obținere a compoziției este alcătuit din următoarele operații:	
- uscarea frunzelor de <i>Artemisia Annu</i> și <i>Origanum Vulgare</i> , prin liofilizare sau prin uscare la temperaturi cuprinse între 20 și 60°C, sub vacuum 0,1...0,5 bari, timp de 1...24 h;	47

RO 126998 B1

- 1 - mărunțirea elementelor compoziției prin măcinare și tratament cu ultrasunete, pentru
mărirea digestibilității produsului;
- 3 - condiționarea produsului prin microcapsulare sau amestecare cu miere de albine,
în scopul limitării proceselor oxidative.
- 5 Compoziția sub formă de capsule cu un conținut de 0,1 g va fi denumită în continuare
Compoziția numărul 1.
- 7 **Exemplul 2.** Se realizează o compoziție cu efect antiparazitar, antiviral, antimicotic,
antibacterian, antitumoral, conform invenției, alcătuită din:
- 9 - 33% *Artemisia Annu* (folie);
- 33% *Origanum Vulgare* (folie);
- 11 - 33% *Pimpinella Anisum* (fructe);
- 1% acid ascorbic,
- 13 printr-un procedeu conform invenției, alcătuit din următoarele operații:
- uscarea frunzelor de *Artemisia Annu* și *Origanum Vulgare* la temperaturi cuprinse
15 între 35 și 40°C, sub vacuum 0,1 bari, timp de 5 h;
- mărunțirea elementelor compoziției prin măcinare și tratament cu ultrasunete, pentru
17 mărirea digestibilității produsului;
- condiționarea produsului prin microcapsulare, în scopul limitării proceselor oxidative.
- 19 Compoziția sub formă de capsule cu un conținut de 0,1 g va fi denumită în continuare
Compoziția numărul 2.
- 21 *Artemisia Annu* este în mod curent singura sursă comercială de artemisinină, o
sesquiterpenă lactonă ce are efecte împotriva malariei și cancerului. Există efecte sinergetice
23 importante între flavonoide (conținute în *Origanum Vulgare* și *Pimpinella Anisum*) și
artemisinină, fapt demonstrat de prezenta invenției.
- 25 *Origanum Vulgare* este o specie de plantă nativă în Europa, în special în zona
mediteraneană, și este caracterizată printr-un puternic efect antioxidant, datorat conținutului
27 ridicat de acizi fenolici și flavonoide. Țesuturile plantei (frunze, flori, tulpină) au activitate
anticeptică și antimicrobială puternică, datorată principalilor constituenți ce includ: carvacrol,
29 timol, germe-terpinen și para-cimen. Acești compuși au activitate antifungică și distrug agenții
patogeni din sol ai plantelor.
- 31 *Pimpinella Anisum* este o specie de plantă nativă în estul regiunii mediteraneene și
în Asia de Sud-Vest. Componentele principale ale fructelor de *Pimpinella Anisum* sunt: trans-
33 anetol; gama-himahalen; trans-pseudo-izoeugenil-2-metilbutirat; *p*-anisaldehidă și estragol.
Extractele din *Pimpinella Anisum* au efect antibacterian sau bactericid (în funcție de
35 concentrație) împotriva bacteriilor *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus pyogenes*,
Escherichia Coli, *Klebsiella Pneumoniae*.
- 37 Ca antioxidanți utilizați în compoziția conform invenției se pot utiliza acid citric, acid
ascorbic, vitamina A și β-carotenul, coenzima Q-10 și acidul lipoic.
- 39 **TESTĂRI CLINICE**
1. Efectul coccidiostatic. Compoziția numărul 1 a fost testată asupra sporulării și
41 infectivității cu oochiști de *Eimeria*.
- Coccidioza este cauzată de un protozoar ce cauzează pierderi economice importante
43 în industria de creștere a puilor fie din cauza mortalității, fie din cauza pierderilor în greutate.
- Experimentele au fost efectuate în două faze. În prima fază a fost testat efectul
45 compoziției nr. 1 asupra sporulării, viabilității și structurii populației protozoarului *Eimeria*,
utilizând concentrații de 4%, 2%, 1%, 0,2% și 0,1% din compoziția nr. 1. S-au utilizat ca
47 martor suspensii mixte de oochiști *Eimeria mitis*, *Eimeria Acervulina* și *Eimeria necatrix* în
2,5% bicromat de potasiu și 0,5% Tween 80%, ținută în mediul de cultură 24 h.

RO 126998 B1

După 24, 48, 72 și 96 h s-au examinat microscopic 5 ml suspensie pentru fiecare diluție. S-au înregistrat trăsăturile morfologice ca, de exemplu, oochiști nesporulați, oochiști sporulați și oochiști distruși. Structura populației parazite este determinată după 96 h.

În a doua fază, experimentul s-a făcut pe pui inoculați cu oochiști, evaluându-se numărul de leziuni cecale. Rezultatele sunt prezentate în tabelele 1, 2, 3 și 4.

Tabelul 1 7

Procentul oochiștilor sporulați la diferite concentrații ale compoziției numărul 1, comparativ cu proba martor (2,5 % soluție de bicromat de potasiu și 0,5% soluție Tween 80) 9

ore	K ₂ Cr ₂ O ₇	Tween 80	4% Compoziția 1	2% Compoziția 1	1% Compoziția 1	0,2% Compoziția 1	0,1% Compoziția 1
24	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5
48	0,5	1	0	0,2	1	1,1	1,2
72	70	71	55	66	70	60	56
96	78	79	74	71	64	69	75

Tabelul 2 19

Procentul oochiștilor distruși la diferite concentrații ale Compoziției numărul 1, comparativ cu proba martor (2,5% soluție de bicromat de potasiu și 0,5% soluție Tween 80) 21

ore	K ₂ Cr ₂ O ₇	Tween 80	4% Compoziția 1	2% Compoziția 1	1% Compoziția 1	0,2% Compoziția 1	0,1% Compoziția 1
24	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	3	5	5
72	6	8	16	9	8	16	13
96	15	12	22	24	33	21	20

Tabelul 3 31

Distribuția populației Eimeria (%) la diferite concentrații ale Compoziției numărul 1, comparativ cu proba martor (2,5 % soluție de bicromat de potasiu și 0,5% soluție Tween 80) 33

	K ₂ Cr ₂ O ₇	Tween 80	4% Compoziția 1	2% Compoziția 1	1% Compoziția 1	0,2% Compoziția 1	0,1% Compoziția 1
<i>E.mitis</i>	27	26	56	31	23	6	17
<i>E.acervulina</i>	61	37	44	50	45	61	50
<i>E.necatrix</i>	37	37	0	18	32	33	33

Tabelul 4

Numărul leziunilor cecale la pui inoculați cu oochiști tratați cu Compoziția numărul 1 comparativ cu martor (2,5% soluție de bicromat de potasiu și 0,5% soluție Tween 80)

	K ₂ Cr ₂ O ₇	Tween 80	4% Compoziția 1	2% Compoziția 1	1% Compoziția 1	0,2% Compoziția 1	0,1% Compoziția 1
Duodenum	2	4	1	4	3,5	1,5	15
Jejunum	15	1,5	0	0,5	0,5	0	0,5
Caecum	15	15	5	1,5	0	0	1,5
Media	1,67	2,33	5	200	133	5	117

În concluzie, compoziția numărul 1 are efect antiparazitar asupra oochiștilor Eimeria, concentrația optimă fiind de 1%.

2. Efectul fungicid al compoziției nr. 1 și compoziției nr. 2 a fost determinat prin evaluarea "concentrației minime de inhibare" - MIC împotriva unor microorganisme patogene.

Studiul a utilizat două perioade de incubare pentru a distinge între efectul static de inhibare a creșterii microorganismelor patogene și efectul fungicid (de distrugere a microorganismelor).

Efectul a fost studiat pe *Saccharomices Cerevisiae* și *Celletotrichum Graminicola*, prin realizarea unor culturi incubate timp de 12 h la 30°C, și examinarea microscopică a lamelilor. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5

Valorile concentrației minime de inhibare ($\mu\text{g/ml}$) pentru compoziția nr. 1 și compoziția nr. 2 asupra microorganismelor *Saccharomices Cerevisiae* și *Celletotrichum Graminicola*

	<i>Saccharomices Cerevisiae</i>		<i>Celletotrichum Graminicola</i>	
	MIC	MIC fungicid	MIC	MIC fungicid
Compoziția nr. 1	50	150	70	180
Compoziția nr. 2	80	170	90	210

Se observă cum compoziția nr. 1 și compoziția nr. 2 au efect fungicid apreciabil asupra microorganismelor patogene *Saccharomices Cerevisiae* și *Celletotrichum Graminicola*.

3. Efectul antitumoral al compoziției numărul 1 și compoziției numărul 2 au fost testate după cum urmează:

- cultura celulelor.

Au fost utilizate celule cancerigene umane MCF-7 de la Colecția Europeană de Culturi Celulare (ECACC, Salisbury, Marea Britanie).

Toate celulele au fost crescute într-un mediu esențial minim cu sare Earle, serum fetal, vitamine, piruvat de sodiu și aminoacizi, într-o atmosferă umedă, la 37°C, în 5% bioxid de carbon.

RO 126998 B1

Determinarea dozei maxime tolerate MTD *in vitro* este definită ca cea mai mare concentrație care nu induce inhibarea creșterii celulelor canceroase. Celulele canceroase au fost incubate 48 h la 37°C înainte de tratament.

Efectul compoziției numărul 1 și al compoziției numărul 2 asupra proliferării celulelor canceroase a fost determinat prin testul de reducere rezazurin (RRT). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6

Efectul compoziției numărul 1 și al compoziției numărul 2 asupra celulelor canceroase *in vitro*

	Martor	Compoziția nr. 1	Compoziția nr. 2
Celule canceroase distruse	0	60%	50%

Supraviețuirea celulelor canceroase a fost evaluată după primirea unor doze crescătoare din compoziția numărul 1 și compoziția numărul 2, între 10 și 1000 μg.

S-a demonstrat cum compozițiile 1 și 2 nu au efect toxic *in vitro* la doze mai mici de 1000 μg.

Determinarea dozei maxime tolerate *in vivo* este definită ca fiind cea mai mare concentrație care nu este toxică pentru pacient (cobai sau om).

Compoziția numărul 1 și compoziția numărul 2 au fost administrate la șoareci masculi, prin studii *in vivo*.

Compoziția numărul 1, administrată în cantitate de 500 mg/kg/zi timp de 6 luni, a determinat creșterea ratei de supraviețuire cu 30%. Compoziția numărul 2, administrată în cantitate de 500 mg/kg/zi timp de 6 luni, a determinat creșterea ratei de supraviețuire cu 25%.

Toxicitatea compozițiilor 1 și 2, *in vivo*, a fost studiată pe șoareci, fiind administrate oral între 250 și 7500 mg/kg.

Rezultatele au arătat că administrarea compozițiilor 1 și 2 nu este toxică la doze mai mici de 7500 mg/kg.

Compozițiile 1 și 2 au efect antitumoral, omorând celulele cancerigene umane MCF-7, fapt demonstrat de studiile *in vitro* și *in vivo*, fiind, practic, lipsite de toxicitate.

4. Efectul virucid al compoziției numărul 1 a fost demonstrat prin studii *in vitro* și *in vivo*.

In vitro, efectul virucid al compoziției numărul 1 a fost demonstrat prin testul TCID50 (Tissue Culture Infections Dose 50).

Pretratamentul cu 10 și 50 μg din compoziția numărul 1 ucide aproximativ 1000 TCID50 de virus SIV H1N1, iar post-tratamentul cu 10 μg din compoziția nr. 1 ucide aproximativ 10⁴TCID50 din virusul H1N1. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7

Efectul virucid *in vitro* al compoziției nr. 1 (virus H1N1; titrul inițial al virusului: 20x10⁵)

Tratament	Concentrația compoziției 1	Diluțiile virusului			
		nediluat	1:10	1:100	1:1000
Pretratament	martor	> 260	60-80	80-150	130
	10 μg	> 260	10	negativ	negativ
	50 μg	> 260	5	negativ	negativ
Post-tratament	martor	30	20	30	> 260
	10 μg	negativ	negativ	negativ	negativ
	50 μg	negativ	negativ	negativ	negativ

RO 126998 B1

1 Evaluarea antivirală *in vivo* a compoziției numărul 1 împotriva virusului gripei porcine
H1N1 a fost făcută în scopul determinării siguranței, eficacității și dozei optime la porci
3 infectați cu virusul H1N1.

5 Testele au fost făcute pe 48 de purceluși de 3 săptămâni, care au fost aclimatizați în
6 camere diferite, câte 8 în cameră, într-o unitate izolată. În timpul izolării au fost colectate
probe de sânge pentru a determina absența anticorpilor maternali la virusul H1N1.

7 În ziua a 8-a purcelușii din anumite grupe sunt inoculați cu virusul H1N1.

Animalele au fost grupate astfel:

9 Grupa 1. Infectați și tratați în ziua 1: purcelușii infectați în ziua 0, urmate de
administrarea compoziției nr. 1 (5000 mg/kg) cu o zi înainte de infectarea cu virus H1N1.

11 Grupa 2. Infectați și tratați la o zi după infectarea cu virus H1N1.

Grupa 3. Infectați și tratați la două zile după infectarea cu virus H1N1.

13 Grupa 4. Infectați și netratați.

Grupa 5. Neinfectați și tratați.

15 Grupa 6. Control (netratați și neinoculați).

17 Purcelușii din grupele 1-4 au fost sedați și virusul H1N1 a fost administrat intra-
traheal, în concentrație de 2 ml/l/purceluș. Doi purceluși din fiecare dintre cele 6 grupe vor
fi eutanasiați la 3, 7, 10 și 14 zile după infectare, după care sunt supuși examinării post-
19 mortem (necropsie), pentru a evalua leziunile pulmonare și inflamația. Semnele clinice
(letargie, curgere nazală și dispnee) au fost monitorizate 14 zile. Temperatura rectală a fost
21 măsurată zilnic, de la inoculare până în ziua a 14-a. Au fost colectate probe de sânge pentru
a verifica astfel concentrația de anticorpi la virusul H1N1. Purceii au fost cântăriți în zilele a
23 3-a, a 7-a, 10-a și a 14-a, pentru a determina pierderea sau câștigarea în greutate. În tabelul
nr. 8 este dată creșterea ratei de supraviețuire pentru purceii din grupele 1, 2, 3, 5, 6
25 comparativ cu grupa 4.

27 Tabelul 8
Efectul virucid al compoziției numărul 1, exprimat prin creșterea ratei de supraviețuire (%)
29 *pentru purcelușii din grupele 1, 2, 3, 5, 6 comparativ cu grupa 4 (0%)*

	grupa 1	grupa 2	grupa 3	grupa 5	grupa 6
31 Creșterea ratei de supraviețuire (%) comparativ cu grupa 4 (0%)	75%	62,5%	50%	100%	87,5%

33 Compoziția nr. 1 are, deci, efecte virucide asupra virusului porcin H1N1, demonstrat
35 prin studii *in vitro* și *in vivo*.

RO 126998 B1

Revendicări

1

1. Compoziție cu efect antiparazitar, antiviral, antimicotic, antibacterian, antitumoral, **caracterizată prin aceea că** este alcătuită din: 10...40% *Artemisia Annu folia*, 10...40% *Origanum Vulgare folia*, 10...40% *Pimpinella Anisum fructus* și 0,1...1% antioxidant, procentele fiind exprimate în greutate. 3 5

2. Compoziție conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** antioxidantul poate fi acid citric, acid ascorbic, vitamina A, β -carotenul, coenzima Q-10 și acidul lipoic. 7



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 71/2016