



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00285**

(22) Data de depozit: **25.04.2012**

(41) Data publicării cererii:  
**30.12.2013** BOPI nr. **12/2013**

(71) Solicitant:

- **IONIȚĂ ANA CORINA**,  
STR. NICOLAE FILIMON NR. 32, BL. 16,  
AP. 34, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- **MITITELU MAGDALENA**,  
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA,  
PH, RO;
- **MOROȘAN ELENA**,  
STR. CONSTANTIN MARINESCU NR. 10,  
BL. A 38, SC. 1, AP. 26, BUCUREȘTI, B,  
RO;
- **DOȘTEȚAN CORNELIA CARMEN**,  
STR. LUPTEI NR. 33, SC. B, ET. 4, AP. 28,  
SIBIU, SB, RO

(72) Inventatori:

- **IONIȚĂ ANA CORINA**,  
STR. NICOLAE FILIMON NR. 32, BL. 16,  
SC.1, AP. 34, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,  
RO;
- **MITITELU MAGDALENA**,  
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA, PH,  
RO;
- **MOROȘAN ELENA**, STR. C. MARINESCU  
NR. 10, BL. A 38, SC. 1, AP. 26,  
BUCUREȘTI, B, RO;
- **DOȘTEȚAN CORNELIA CARMEN**,  
STR. LUPTEI NR. 33, SC. B, ET. 4, AP. 28,  
SIBIU, SB, RO

(54) **GEL ANTIINFLAMATOR CU PĂSTURĂ ȘI VENIN DE ALBINE**

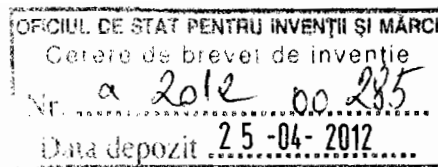
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un gel antiinflamator cu păstură și venin de albine, pentru tratamentul inflamațiilor. Gelul conform invenției este constituit din: 1 parte carbopol 940, 3 părți glicerină 96%, 3 părți soluție 10% de NaOH, 93 părți soluție conservantă, 2...3 părți tinctură de păstură, 2...2,5 părți tinctură de ardei iute, 1...2,5 părți

tinctură de untul pământului, 0,2...0,5 părți tinctură de benzoe, 0,2...0,5 părți ulei volatil de pin și 0,05 părți venin de albine.

Revendicări: 1





## GEL ANTIINFLAMATOR CU PĂSTURĂ ȘI VENIN DE ALBINE

Invenția de față se referă la un gel cu principii active naturale (tinctură de păstură, tinctură de ardei iute, tinctură de untul pământului, tinctură de benzoe, ulei volatil de pin și venin de albine) destinat tratamentului afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, cu acțiune antiinflamatoare, imunomodulatoare, antiseptică, calmantă și revulsivă.

Sunt cunoscute diverse geluri antiinflamatoare cu extracte naturale: ulei volatil de eucalipt, extract de gheara dracului, extract de aloe, apireven cu venin de albine și extracte naturale etc.

**Descriere :** Invenția se referă la un gel antiinflamator destinat tratamentului afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, ce constă în aceea că este constituit din asocierea carbopolului 940 cu glicerina 96%, soluția NaOH 10%, soluția conservantă, tinctură de păstură, tinctură de ardei iute, tinctură de untul pământului, tinctură de benzoe, ulei volatil de pin și venin de albine, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 1 : 3 : 3 : 93 : 2...3 : 2...2,5 : 1...2,5 : 0,2...0,5 : 0,2...0,5 : 0,05.

Principalele avantaje ale gelului antiinflamator, conform invenției, sunt următoarele:

- prin asocierea principiilor naturale se obține o acțiune antimicrobiană și antifungică eficientă (tinctura de păstură, tinctura de benzoe și uleiul volatil de pin alături de soluția conservantă) ceea ce conferă preparatului o stabilitate bună;
- un efect antiinflamator și revulsiv semnificativ și rapid;
- efect imunomodulator prin mecanisme nespecifice;
- o acțiune calmantă și anestezică evidentă de la prima utilizare;
- o îmbunătățire a circulației periferice (uleiul volatil de pin și tinctura de ardei iute);
- asocierea unor produse apicole cu efect sinergic: tinctura de păstură și veninul de albine.

Aceast gel îmbogățește gama produselor farmaceutice cu principii active naturale utilizate în tratamentul afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, precum și pentru îmbunătățirea circulației periferice, prin aceea că se obține prin asocierea unor produse naturale, fiecare cu efecte cunoscute asupra organismului uman: tinctura de păstură, tinctura de ardei iute, tinctura de untul pământului, uleiul volatil de pin și veninul de albine.

Acțiunea gelului antiinflamator este determinată în principal de principiile naturale care intră în compoziția sa:

- păstura sau "pâinea" albinelor este polenul depozitat în fagure și acoperit cu un strat de ceară. Păstură se obține prin fermentarea polenului în condițiile microflorei bacteriene a stupului. Polenul trece printr-o serie de transformări biochimice sub influența substanțelor adăugate de albine, a microorganismelor, a temperaturii și umidității din stup. Doamna Dr. biochimist Cristina Mateescu de la Institutul de Cercetare Dezvoltare pentru Apicultură suține în articolele sale publicate în reviste de specialitate că proprietățile tonifiante, imunostimulatoare și detoxifiante ale polenului sunt preluate și de păstură (Rev. Săptămâna medicală, nr. 82; 94; 102/2010). Se pare chiar că acțiunea terapeutică a așa-numitei pâini a albinelor este mai rapidă și mai intensă decât acțiunea polenului. Proprietățile terapeutice ale păsturii se datorează conținutului ridicat de aminoacizi esențiali, enzime, vitamina K și zaharuri simple. Datorită cantității mari de acid lactic și a proprietăților antibiotice, păstura poate fi păstrată timp îndelungat, fără a se observa modificări majore, cantitative sau calitative. Acest produs se bucură în prezent de o atenție sporită din partea cercetătorilor pentru efectele obținute prin aplicarea lui în diverse afecțiuni. În actualul stadiu de experimentare se pare că există suficiente premise care justifică afirmația specialiștilor că păstura este un produs natural apicol cu mari perspective de folosire în scopul sănătății omului.

Tinctura de păstură s-a obținut astfel: 30 g păstură s-au amestecat cu alcool etilic de 70<sup>0</sup> până la greutatea de 100g iar amestecul s-a lăsat la macerat la temperatura camerei și la întuneric timp de 14 zile, după care s-a filtrat.

Tinctura de ardei iute este o soluție hidroalcoolică obținută prin preparare la rece din fructele plantei *Capsicum annum*, aceasta fiind utilizată în medicina tradițională pentru combaterea durerilor reumatice (în uz extern) și stimularea digestiei (în uz intern). S-a folosit tinctura de ardei iute produsă de Dacia Plant. Compoziție: alcaloizi (capsicină), carotenoizi, flavonozide, ulei volatil, vitamine (A, B, C, PP), macro- și microelemente (K, S, P, Mg, Na, Fe, Mn, Cu, Co). Prin acțiunea ușor revulsivă, de activare a microcirculației datorate capsicinei și componentelor din uleiurile esențiale, se absorb prin piele componentele vasculoprotectoare (flavonozide, proantocianidine), antioxidante (carotenoide, tocoferoli, fitoestrogeni) ca și componentele hormonomimetice (acid clorogenic, etc.). Un rol deosebit în aceste procese îl au sistemele enzimatic ce se găsesc în extractele de plante utilizate. Totodată produsul are acțiune relaxantă, decongestivă, tonic musculară.

Tinctura de untul pământului este un extract hidroalcoolic obținut prin preparare la rece din rădăcina plantei *Tamus communis*. S-a folosit tinctura de untul pământului produsă de firma Faunus Plant. Untul

pământului (*Tamus communis*), a fost folosit din cele mai vechi timpuri ca și antireumatic cu acțiune rapidă și puternică. Compoziție biochimică: brioretina, hidrobriotina, tanin, alantonina, amidon, zaharuri, acizi grași saturați și nesaturați, albumina, celuloză, săruri minerale etc.

Arborele de benzoe (*Styrax benzoin*) se cultivă în Java, Sumatra și Thailanda. Guma (rășina) nu se produce natural, ci se formează în urma inciziilor adânci în trunchiul arborelui. În incizie se produce o exudație lentă, care este colectată atunci când devine suficient de tare, consistentă. Această rășină este de culoare gri, cu dungi de culoare roșie, o nuanță închisă. Substanța de culoare roșie conține cea mai mare parte a substanțelor aromatice. Tinctura benzoe se obține prin macerare în alcool a rezinei benzoe, are acțiune calmantă dar se folosește în special pentru acțiunea conservantă datorită acidului benzoic pe care-l conține.

S-a folosit uleiul volatil de pin produs de firma Hofigal. Uleiul esențial de pin (*Pini aetheroleum*) este obținut prin antrenarea cu vapori de apă a uleiurilor eterice din frunzele de pin (*Pinus silvestris*, Fam. *Pinaceae*). Deoarece are o acțiune hormonală de tip cortizonic și activează circulația sângelui în zona unde e aplicat este util în dureri osteoarticulare și musculare, în boli reumatismale, artrite, periartrite, gută, scleroză în plăci, circulație periferică deficitară (mâini și picioare reci), entorse și întinderi de ligamente și în alergii (conține pinen, limonen, silvestren, borneol și terpineol).

Poate fi folosit în hiperhidroza plantară (transpirația excesivă a picioarelor) fiind antiseptic balsamic și antifungic.

Asocierea extractelor naturale duce la obținerea unui efect sinergic antimicrobian, antiinflamator și imunomodulator.

Avantajul formulei de obținere a gelului constă în aceea că acoperă toată gama de probleme legată de procesele inflamatorii: efect calmant, decongestionant, analgezic, relaxant, revulsiv, imunomodulator.

Veninul de albine este un produs de secreție al albinelor lucrătoare, ce este stocat în pungă de venin și eliminat la exterior în momentul înțepării, care în fapt reprezintă un act reflex de apărare. Virtuțile terapeutice ale veninului de albine sunt cunoscute de foarte multă vreme, aceste informații apărând chiar din antichitate. Ele au fost semnalate de crescătorii de albine, care au observat că articulațiile dureroase reumatismale deveneau indolare ca urmare a înțepăturilor de albine. Astfel s-a descoperit că veninul de albine exercită evidente acțiuni antireumatice. Veninul are în componența sa acidul formic, clorhidric, ortofosforic, săruri minerale, acizi organici volatili, un important ferment (fosfataza), unele antibiotice, histamina, hialuronidaza și aminoacizi bogăți în sulf ca metionina și cistina. Aceștia din urmă stimulează secreția de cortizon de către glandele suprarenale. De asemenea veninul este bactericid. Veninul albinelor producătoare de miere conține cel puțin 18

substanțe active. Melitina, cea mai importantă substanță, este unul dintre cei mai puternici agenți antiinflamatori cunoscuți (de 100 de ori mai puternic decât hidrocortizonul). Adolapinul este un alt antiinflamator puternic care inhibă ciclooxigenazele, având și un rol analgezic.

Asocierea veninului de albine cu extractele naturale din formula gelului antiinflamator determină apariția unui efect antiinflamator puternic și rapid.

Veninul de albine recoltat se prezintă sub forma unei pulberi alb galbuie ușor solubilă în apă. La anexa 1 se prezintă buletinul de analiză al veninului de albine.

Soluția conservantă este un amestec de nipaesteri, nipagin : nipasol 3 : 1 și are rolul de a asigura o stabilitate îndelungată preparatului. Se prepara conform FR IX. La 1000 mL apă distilată încălzită aproape de fierbere se dizolvă 0,75 g nipagin și 0,25 g nipasol.

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

**Exemplul1. Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:**

Carbopol 940	1g
Glicerină	3g
Soluție NaOH 10%	3g
Tinctură de păstură	3g
Tinctură de ardei iute	2g
Tinctură de untul pământului	1g
Tinctură de benzoe	0.5g
Ulei volatile de pin	0.5g
Venin de albine	0.05g
Soluție conservantă	93g

Carbopolul se triturează cu glicerina după care se adaugă 90g soluție conservantă și se omogenizează. Amestecul se neutralizează cu 3g soluție de hidroxid de sodiu 10% adăugată treptat. Se lasă în repaus 24 de ore pentru gelificare completă.

În baza de carbopol preparată s-au încorporat tincturile pe rând prin triturare la mojar (tinctură de păstură, tinctură de ardei iute, tinctură de untul pământului, tinctură de benzoe), apoi uleiul volatil de pin. Separat

veninul de albine s-a dizolvat în 3 g soluție conservantă, după care soluția obținută s-a adus peste amestecul din mojar și s-a omogenizat prin triturare.

**Exemplul 2. Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:**

Carbopol 940	1g
Glicerină	3g
Soluție NaOH 10%	3g
Tinctură de păstură	2g
Tinctură de ardei iute	2.5g
Tinctură de untul pământului	2g
Tinctură de benzoe	0.3g
Ulei volatile de pin	0.2g
Venin de albine	0.05g
Soluție conservantă	93g

Procedeul de obținere este cel descris la exemplul 1.

**Exemplul 3. Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:**

Carbopol 940	1g
Glicerină	3g
Soluție NaOH 10%	3g
Tinctură de păstură	2g
Tinctură de ardei iute	2g
Tinctură de untul pământului	2.5g
Tinctură de benzoe	0.2g
Ulei volatile de pin	0.3g
Venin de albine	0.05g
Soluție conservantă	93g

Procedeul de obținere este cel descris la exemplul 1.

Caracteristicile gelului antiinflamator preparat:

- aspect omogen;
- culoare brun - roșcat;
- miros aromat-caracteristic;
- pH 5.5 – 6.

Înainte de utilizarea gelului antiinflamator, pacienții trebuie să-și facă testul de toleranță pentru a fi siguri că nu apare vreo reacție alergică. Testele întreprinse pe animale de laborator (șobolani rasa Wistar) precum și pe voluntari au evidențiat o bună toleranță cutanată, însă pentru o mai bună siguranță se recomandă testarea toleranței individuale la prima utilizare a preparatului.

În anexa II sunt prezentate studiile clinice întreprinse pentru testarea acțiunii antiinflamatoare a preparatului.

**ANEXA I**  
**BULETINUL DE ANALIZA AL VENINULUI DE ALBINE**



**AUTORITATEA NAȚIONALĂ PENTRU CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ**  
**INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE**  
**CHIMICO-FARMACEUTICĂ**  
Calea Vitan 112, COD 031299 București Sector 3 ROMÂNIA  
Înregistrat la Of.Com. J40/963/1997  
Cod unic de înregistrare 3008580 atribut fiscal R  
TEL: +40-21-321.21.17; +40-21-321.62.10; +40-21-322.29.10  
Fax: +40-21-322.29.17 email: iccf@nenpri.ro

**Buletin de analiza**  
**Nr. V 0003/13.08.2007**

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE  
INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE  
CHIMICO-FARMACEUTICĂ  
București  
ZIGĂ: 14 LUNĂ 08 ANUL 07

Denumirea probei: Venin de albine/07.08.2007  
Beneficiar: Dostetan Cornelia Carmen

**Rezultate:**

Denumire parametru	Cerinta	Rezultat analiza	Concluzia
Aspect	Pulbere microcristalina	Pulbere microcristalina	Corespunde
Culoare	Alb pana la bej	Alb galbui	Corespunde
Solubilitate	Usor solubil in apa	Usor solubil in apa	Corespunde
Aspect solutie	Solutie usor opalescenta	Solutie usor opalescenta	Corespunde
Continut proteine (Lowry)	75-88%	79.23%	Corespunde
Electroforeza (Analiza pe chip "Protein 230")	Aspect specific, prezenta markerilor, benzi bine definite	Aspect specific, prezenta markerilor, benzi bine definite - Anexa A	Corespunde

Concluzii: Proba Venin de albine este corespunzatoare din punct de vedere calitativ

DIRECTOR GENERAL  
Dr. ing. Misu Moscovici



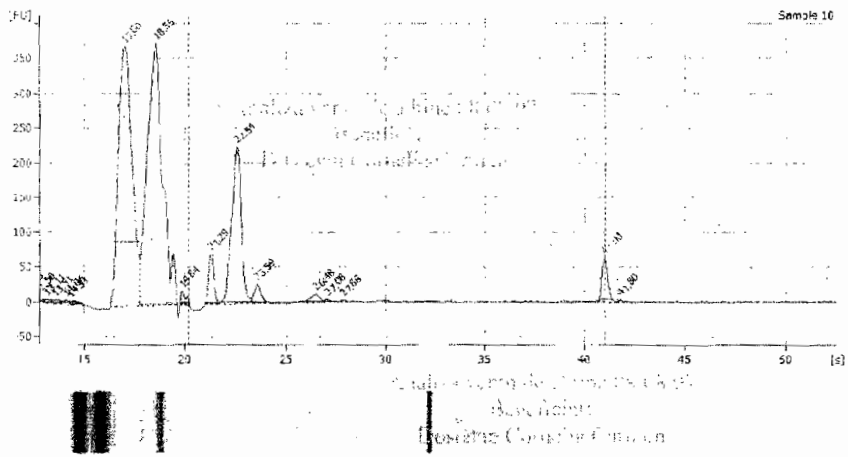
SEF DEPARTAMENT  
Dr. biochim. Radu Albuiescu

Analiza efectuată de: Dr. biochim. Radu Albuiescu

*Radu Albuiescu*



Anexa 1 – Prezentare date studiu electroforetic



Size [kDa]	Observations	Aligned Migration Time [s]	Area	Rel. Conc. [ng/μl]	% Total
0,1		13,11	1,7	3,85	0,33
0,6		13,51	2,6	5,89	0,51
1,2		14,06	1,3	2,94	0,25
1,5		14,31	2,9	6,57	0,57
4,5	Lower Marker	17	296	0,00	0,00
8,9	Mel	18,55	333	754,15	65,22
12,6		19,84	4,9	11,10	0,96
18,1	PLA2	21,29	21,5	48,69	4,21
24,5	Lizofosfolipaza	22,54	122,5	277,43	23,99
30,7		23,59	10,9	24,69	2,13
52,2		26,48	6,9	15,63	1,35
57	Fosfomonoesteraza	27,08	1,8	4,08	0,35
63,7		27,88	0,6	1,36	0,12
240	Upper Marker	41	20,1	120,00	0,00

## ANEXA II

### STUDIUL ACȚIUNII ANTIINFLAMATOARE A GELULUI ANTIINFLAMATOR CU PĂSTURĂ ȘI VENIN DE ALBINE

S-a investigat acțiunea antiinflamatoare a gelului antiinflamator de prin două metode experimentale care au vizat modul în care acestea influențează exsudatul inflamator din modelul experimental al edemului indus în laba de șobolan cu diferite substanțe edemogene, cu posibilitatea orientării asupra mecanismului de acțiune a acestora (1,2).

#### **Material și metode**

Testările au fost efectuate prin două metode experimentale de inflamație acută: edemul indus în laba de șobolan cu suspensie de caolin 10% și cu soluție de dextran 6% (1,2,3,4).

Prin injectarea de caolin în laba de șobolan este stimulată formarea de prostaglandine, cu provocarea inflamației și edemului local. Edemul indus de dextran se datorează în principal eliberării de histamină și serotonină și poartă denumirea de edem anafilactoid.

Edemul a fost indus prin injectarea intraplantară a 0,1 mL suspensie de caolin 10% și 0,2 mL soluție de dextran.

S-a utilizat pentru fiecare agent edemogen câte trei loturi de 10 șobolani masculi, rasa Wistar, în greutate de  $170 \pm 15$  g. Un lot a constituit lotul martor, un lot a fost tratat cu gelul antiinflamator și un lot a fost tratat cu gelul cu fenilbutazonă 4% în aceeași bază (gel de carbopol 1%).

Animalele aduse din crescătorie, au fost ținute în condițiile laboratorului timp de 2 zile, pentru a se obișnui cu noul habitat și cu regimul de hrană.

La toate animalele a fost administrat agentul edemogen. Pe laba în care a fost indus edemul a fost aplicat preparatul de testat (aplicare uniformă, în strat subțire ~ 0,25g gel).

Evaluarea efectului antiinflamator al gelului luat în studiu s-a făcut față de preparatul cu fenilbutazonă 4% (în bază similară), aplicat pe laba cu edem, în aceleași condiții expuse anterior.

Determinările s-au făcut față de loturi martor (indivizi netratați).

Volumul labei de șobolan s-a măsurat pletismometric, după injectarea intraplantară a agentului edemogen, fiind efectuate în continuare măsurări pletismometrice, la intervale: 2 ore, 4 ore, 6 ore, 24 ore (pentru agentul edemogen suspensie de caolin 10%) și la intervale: 30 minute, 60 minute, 90 minute, 120 minute de la inducerea edemului (pentru agentul edemogen soluție de dextran 6%).

S-a calculat valoarea medie a edemului antiinflamator (exprimat în mL), eroarea standard și procentul de inhibare a edemului pentru fiecare lot, conform formulei:

$$\text{Inhibare edem, \%} = (1 - X_{\text{substanță}} / X_{\text{martor}}) \times 100 \text{ unde,}$$

X substanță reprezintă valoarea medie a edemului produs de substanță testată;

X martor reprezintă valoarea medie a edemului produs la martor în același interval de timp de la administrarea agentului edemogen.

Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut prin testul t (Student) (5,6).

### Rezultate și discuții

Gelul antiinflamator a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 2 ore de la inducerea edemului, inflamația produsă cu suspensie de caolin 10% fiind scăzută cu **52,85%**.

Gelul cu fenilbutazonă a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 2 ore de la inducerea edemului, inflamația produsă cu suspensie de caolin 10% fiind scăzută cu **68,57%** (tabelul nr. 1, figura nr. 1).

**Tabelul 1. Efectul antiinflamator al gelului preparat asupra edemului inflamator produs cu suspensie de caolin 10%**

Produs testat	Edem 2 h (mL) ( $\bar{x} \pm \text{SD.}$ )	Edem 4 h (mL) ( $\bar{x} \pm \text{SD.}$ )	Edem 6 h (mL) ( $\bar{x} \pm \text{SD.}$ )	Edem 24 h (mL) ( $\bar{x} \pm \text{SD.}$ )
Martori	0,238 ± 0,01	0,276 ± 0,03	0,340 ± 0,02	0,293 ± 0,01
Gel antiinflamator	0,116 ± 0,04**	0,143 ± 0,01**	0,184 ± 0,03**	0,172 ± 0,02**
Efect %	-52,85	-47,31	-42,64	-41,39
Gel cu fenilbutazonă	0,118 ± 0,01**	0,081 ± 0,03**	0,095 ± 0,02**	0,104 ± 0,04**
Efect %	-68,57	-62,65	-60,05	-64,50

$\bar{x} \pm \text{SD}$  = media ± deviație standard; \*\*p<0,05.

În modelul experimental al edemului produs cu soluție de dextran 6%, gelul antiinflamator a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 90 min de la inducerea edemului (**53,84%**).

Gelul fenilbutazonă a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 30 min de la inducerea edemului, inflamația produsă cu soluție de dextran 6% fiind scăzută cu **72,41%** (tabelul nr. 2, figura nr. 2).

**Tabelul 2. Efectul antiinflamator al gelului preparat asupra edemului inflamator produs cu soluție de dextran 6%**

Produs testat	Edem 30 min(mL) ( $\bar{x} \pm SD.$ )	Edem 60 min(mL) ( $\bar{x} \pm SD.$ )	Edem 90 min(mL) ( $\bar{x} \pm SD.$ )	Edem 120 min(mL) ( $\bar{x} \pm SD.$ )
Martori	0,203 ± 0,02	0,227 ± 0,02	0,252 ± 0,03	0,265 ± 0,03
Gel antiinflamator	0,109 ± 0,01**	0,110 ± 0,01**	0,131 ± 0,01**	0,141 ± 0,01**
Efect %	- 53,84	-53,61	-46,82	- 43,01
Gel cu fenilbutazonă	0,056±0,04**	0,065 ± 0,01**	0,076±0,02**	0,074 ± 0,01**
Efect %/inițial	- 72,41	-71,36	-70,63	-72,07

$\bar{x} \pm SD$  = media ± deviație standard; \*\*p<0,05

Prin testarea acțiunii antiinflamatoare a gelului preparat s-a constatat că acesta prezintă efecte antiinflamatoare semnificativă atât asupra edemului produs de suspensie de caolin 10% precum și asupra edemului produs de soluția de dextran 6%. Aceasta se datorează compoziției complexe a gelului.

## GEL ANTIINFLAMATOR CU PĂSTURĂ ȘI VENIN DE ALBINE

### Revendicare

Gel antiinflamator destinat tratamentului afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, caracterizat prin aceea că este constituit din asocierea carbopolului 940 cu glicerina 96%, soluția NaOH 10%, soluția conservantă, tinctură de păstură, tinctură de ardei iute, tinctură de untul pământului, tinctură de benzoe, ulei volatil de pin și venin de albine, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 1 : 3 : 3 : 93 : 2...3 : 2...2,5 : 1...2,5 : 0,2...0,5 : 0,2...0,5 : 0,05.