



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00388**

(22) Data de depozit: **31/05/2012**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/12/2017** BOPI nr. **12/2017**

(41) Data publicării cererii:
30/12/2013 BOPI nr. **12/2013**

(73) Titular:

- **MITITELU MAGDALENA**,
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA,
PH, RO;
- **IONIȚĂ ANA-CORINA**,
STR. NICOLAE FILIMON NR.32, BL.16, ET.5,
SC.1, AP.34, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;
- **MOROȘAN ELENA**,
STR. CONSTANTIN MARINESCU NR.10,
BL. A 38, SC. 1, AP. 26, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:

- **MITITELU MAGDALENA**,
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA,
PH, RO;
- **IONIȚĂ ANA-CORINA**,
STR. NICOLAE FILIMON NR.32, BL.16, ET.5,
SC.1, AP.34, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;
- **MOROȘAN ELENA**, STR. C. MARINESCU
NR.10, BL. A 38, SC. 1, AP. 26,
BUCUREȘTI, B, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:

- US 9408877 (B1); WO 2010076812 A1;**
RO 81913

(54) **GEL ANTIACNEIC CU PĂSTURĂ ȘI ULEIURI VOLATILE**



RO 129064 B1

1 Invenția de față se referă la un gel cu principii active naturale, tinctură de păstură,
tinctură de benzoe, ulei volatil de busuioc și ulei volatil de rozmarin, destinat tratamentului
3 infecțiilor cutanate și afecțiunilor inflamatorii de altă origine, cu acțiune antimicrobiană,
imunomodulatoare, antifungică, antiinflamatoare, calmantă și revulsivă.

5 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
7 naturale, etc.

Se cunoaște, din brevetul **US 9408877**, o compoziție pentru tratamentul iritațiilor pielii,
9 acniei, eczemelor și a mătreții, care este constituită din 0,25...25% ulei din ficat de cod,
0,5...25% ulei de mentă, 0,5...25% un ulei esențial selectat din grupul format din ulei de
11 lavandă, ulei de rozmarin, ulei de busuioc, și ulei de cimbru.

Documentul de brevet **WO 2010076812 A1** se referă la o compoziție topică formată
13 din ierburi aromatice, pentru tratamentul acniei și a problemelor legate de piele, care are o
fază apoasă consistând din 1:1 apă de trandafiri și suc de lamâie, în care se încorporează
15 unul sau mai multe uleiuri esențiale, cum ar fi uleiul de arbore de ceai, uleiul de cuișoare,
uleiul de mentă, uleiul de rozmarin, uleiul de lavandă, uleiul de joba, etc.

17 Din brevetul **RO 81913** se cunoaște o soluție antiacneică, constituită, în scopul
asigurării unei acțiuni dezinfectante, calmante și cicatrizante, din 15...20% extract fluid de
19 propolis 50%, 0,5% mentol, 1% acid salicilic, înglobate într-un vehicul gliceroalcoolic.

Invenția înlătură dezavantajele de mai sus, prin aceea că gelul antimicrobian,
21 antifungic și antiinflamator, destinat tratamentului afecțiunilor acneice și inflamatorii ale pielii,
este constituit din asocierea carbopolului 940 (poliacrilonitril) cu glicerină 96%, soluția NaOH
23 10%, soluția conservantă, tinctură de păstură, tinctură de benzoe, ulei volatil de busuioc și
ulei volatil de rozmarin, într-un raport de asociere, părți în greutate, de:
25 1:3:3:86:4...4,5:0,5...1:1...1,5:0,5...1.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în asocierea unor componente
27 active care să permită obținerea unui gel cu un efect antiacneic semnificativ și rapid, și care
este stabil în timp.

29 Principalele avantaje ale gelului antiacneic, conform invenției, sunt următoarele:
- prin asocierea principiilor naturale cu efect sinergic din extractele naturale utilizate
31 la prepararea gelului antiacneic, se obține o acțiune antimicrobiană, antivirală și antifungică
eficientă (tinctură de păstură, tinctură de benzoe, ulei volatil de rozmarin și ulei volatil de
33 busuioc alături de soluția conservantă) ceea ce conferă preparatului și o stabilitate foarte
bună;

35 - are un efect antiinflamator semnificativ și rapid;
- are efect imunomodulator prin mecanisme nespecifice;
37 - oferă acțiune calmantă și anestezică evidentă de la prima utilizare;
- oferă acțiune cicatrizantă, determinată de principiile active din tinctură de păstură
39 și uleiul volatil de busuioc.

Acest gel îmbogățește gama produselor farmaceutice cu principii active naturale,
41 utilizate în tratamentul afecțiunilor acneice și inflamatorii ale tenului, prin aceea că se obține
prin asocierea unor produse naturale, fiecare cu efecte cunoscute asupra organismului
43 uman: tinctură de păstură, ulei volatil de busuioc și ulei volatil de rozmarin.

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

- păstura sau "pâinea" albinelor este polenul depozitat în fagure și acoperit cu un strat
47 de ceară. Păstura se obține prin fermentarea polenului în condițiile microflorei bacteriene a
stupului. Polenul trece printr-o serie de transformări biochimice sub influența substanțelor
49 adăugate de albine, a microorganismelor, a temperaturii și umidității din stup. Se cunoaște
din articolele publicate de dr. biochimist Cristina Mateescu de la Institutul de Cercetare

RO 129064 B1

Dezvoltare pentru Apicultură, că proprietățile tonifiante, imunostimulatoare și detoxifiante ale polenului sunt preluate și de păstură (**Rev. Săptămâna medicală, nr. 82; 94; 102/2010**). 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° până la greutatea de 100 g, iar amestecul s-a lăsat la macerat la temperatura camerei și la întineric timp de 14 zile, după care s-a filtrat.

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 rășinii benzoe, are acțiune calmantă, dar se folosește în special pentru acțiunea conservantă, datorită acidului benzoic pe care-l conține.

Studiile de specialitate au arătat că uleiul esențial de busuioc are proprietăți antiseptice, bactericide, antiinflamatorii și cicatrizante. Acest ulei conține: acidul cafeic sau cinarina - stimulează sistemul imunitar, are acțiune anticancerigenă și antiinflamatoare; cineola - îmbunătățește circulația sanguină, reduce inflamațiile și calmează durerea, fiind un bun remediu în cazul luxațiilor, echimozelor și al întinderilor musculare; acidul cumaric - puternic antioxidant ce reduce riscul apariției cancerului de stomac; alfa pinena - cu acțiune antibacteriană; quercetina - acționează ca un antioxidant și inhibă procesele inflamatorii; erutin - cu proprietăți antivirale, antimicrobiene, antiinflamatorii și antialergenice.

S-a folosit uleiul volatil de busuioc produs de firma Vita Care International. Uleiul esențial de busuioc (*Occimum basilicum*) este obținut prin antrenarea cu vapori de apă a uleiurilor eterice din florile proaspete ale plantei *Occimum basilicum* (Fam. *Lamiaceae*).

Uleiul esențial de rozmarin este recomandat în tratamentele de revitalizare și protecție a tuturor tipurilor de ten, în tratamente speciale pentru tenurile grase, acneice, seboreice. S-a folosit uleiul volatil de rozmarin produs de firma Solaris Plant. Uleiul esențial de rozmarin (*Rosmarinus officinalis*) este obținut prin antrenarea cu vapori de apă a uleiurilor eterice din ramurile cu frunze și florile proaspete ale plantei *Rosmarinus officinalis* (Fam. *Lamiaceae*). Componentii principali ai uleiului sunt: hidrocarburi monoterpenice, α - și β -pinen 20...30%, cineol 15...50%, borneol 10%, α - și β -terpineol, linalool, camfor 15...15%, acetat de bornil 5%, acetat de linalil. În aplicații externe, uleiul de rozmarin este util pentru tratarea durerilor reumatice și musculare și poate fi folosit ca un remediu general împotriva gutei și reumatismului. Uleiul esențial de rozmarin este un antiseptic, antioxidant și antimicrobian natural puternic, activează microcirculația, are efect tonic și revitalizant, reduce congestiile.

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

Avantajul formulei de obținere a gelului constă în aceea că acoperă toată gama de probleme legate de procesele infecțioase și inflamatorii ale tenului: efect antimicrobian, antifungic, calmant, decongestionant, analgezic, relaxant, imunomodulator, cicatrizant.

RO 129064 B1

1 Soluția conservantă este un amestec de nipaesteri, respectiv nipagin:nipasol 3:1, și
are rolul de a asigura o stabilitate îndelungată a preparatului. În 1000 ml apă distilată
3 încălzită aproape de fierbere se dizolvă 0,75 g nipagin și 0,25 g nipasol.

Se prezintă, în continuare, trei exemple de realizare a invenției.

5 **Exemplul 1**

Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:

7	- Carbopol 940	1 g;
	- Glicerină	3 g;
9	- Soluție NaOH 10%	3 g;
	- Tinctură de păstură	4 g;
11	- Tinctură de benzoe	1 g;
	- Ulei volatil de busuioc	1 g;
13	- Ulei volatil de rozmarin	1 g;
	- Soluție conservantă	86 g.

15 Carbopolul se triturează cu glicerina, după care se adaugă 86 g soluție conservantă
și se omogenizează. Amestecul se neutralizează cu 3 g soluție de hidroxid de sodiu 10%,
17 adăugată treptat. Se lasă în repaus 24 h pentru gelificare completă.

În baza de carbopol preparată s-au încorporat tincturile pe rând, prin triturare la mojar
19 (tinctură de păstură, tinctură de benzoe), apoi uleiul volatil de busuioc și de rozmarin.

21 **Exemplul 2**

Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:

21	- Carbopol 940	1 g;
23	- Glicerină	3 g;
	- Soluție NaOH 10%	3 g;
25	- Tinctură de păstură	4,5 g;
	- Tinctură de benzoe	0,5 g;
27	- Ulei volatil de busuioc	1,5 g;
	- Ulei volatil de rozmarin	0,5 g;
29	- Soluție conservantă	86 g.

Procedeul de obținere este cel descris la exemplul 1.

31 **Exemplul 3**

Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:

33	- Carbopol 940	1 g;
	- Glicerină	3 g;
35	- Soluție NaOH 10%	3 g;
	- Tinctură de păstură	4,5 g;
37	- Tinctură de benzoe	0,5 g;
	- Ulei volatil de busuioc	1 g;
39	- Ulei volatil de rozmarin	1 g;
	- Soluție conservantă	86 g;

41 Procedeul de obținere este cel descris la exemplul 1.

Caracteristicile gelului antiinflamator preparat:

- 43 - aspect omogen;
- culoare brun-roșcat;
- 45 - miros aromat caracteristic;
- pH 5,5...6.

47 Înainte de utilizarea gelului antiinflamator, pacienții trebuie să-și facă testul de tole-
ranță pentru a fi siguri că nu va apărea vreo reacție alergică. Testele întreprinse pe animale
49 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
51 prima utilizare a preparatului.

RO 129064 B1

În anexa I sunt prezentate studiile clinice întreprinse pentru testarea acțiunii antiinflamatoare a preparatului, iar în anexa II, testarea acțiunii antimicrobiene.	1
S-a investigat acțiunea antiinflamatoare a gelului antiacneic prin două metode experimentale (1, 2).	3
<i>Materiale și metode</i>	5
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).	7
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.	11
Edemul a fost indus prin injectarea intraplantară a 0,1 ml suspensie de caolin 10% și 0,2 ml soluție de dextran.	13
S-au utilizat, pentru fiecare agent edemogen, câte trei loturi de 10 șobolani masculi, rasa Wistar, în greutate de 170 ± 15 g. Un lot a constituit lotul martor, un lot a fost tratat cu gelul antiacneic și un lot a fost tratat cu gelul cu fenilbutazonă 4% în aceeași bază gel de carbopol 1%.	15
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.	19
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 ~ 0,25 g gel).	21
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.	23
Determinările s-au făcut față de lotul martor (indivizi netratați).	25
Volumul labei de șobolan s-a măsurat pletismometric, după injectarea intraplantară a agentului edemogen, fiind efectuate în continuare măsurări pletismometrice, la intervale de 2 h, 4 h, 6 h și 24 h (pentru agentul edemogen suspensie de caolin 10%) și la intervale de 30 min, 60 min, 90 min și 120 min de la inducerea edemului (pentru agentul edemogen soluție de dextran 6%).	29
S-a calculat valoarea medie a edemului antiinflamator (exprimat în ml), eroarea standard și procentul de inhibare a edemului pentru fiecare lot, conform formulei:	31
Inhibare edem, % = $(1 - X \text{ substanță} / X \text{ martor}) \times 100$, unde:	33
X substanță reprezintă valoarea medie a edemului produs de substanța testată;	
X martor reprezintă valoarea medie a edemului produs la martor în același interval de timp de la administrarea agentului edemogen.	35
Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut prin testul t (Student) (5, 6).	37
<i>Rezultate și discuții</i>	
Gelul antiacneic a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 4 h de la inducerea edemului, inflamația produsă cu suspensie de caolin 10% fiind scăzută cu 48,18%.	39
Gelul cu fenilbutazonă a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 6 h de la inducerea edemului, inflamația produsă cu suspensie de caolin 10% fiind scăzută cu 72,05% (tabelul 1).	41
	43

Tabelul 1

Efectul antiinflamator al gelului antiacneic preparat asupra edemului inflamator produs cu suspensie de caolin 10%

Produs testat	Edem 2 h (ml) (x ± SD.)	Edem 4 h (ml) (x ± SD.)	Edem 6 h (ml) (x ± SD.)	Edem 24 h (ml) (x ± SD.)
Martori	0,238 ± 0,01	0,276 ± 0,03	0,340 ± 0,02	0,293 ± 0,01
Gel antiacneic	0,125 ± 0,04**	0,143 ± 0,01**	0,194 ± 0,03**	0,182 ± 0,02**
Efect %	- 47,47	- 48,18	- 42,94	- 37,88
Gel cu fenilbutazonă	0,91 ± 0,01**	0,081 ± 0,03**	0,095 ± 0,02**	0,104 ± 0,04**
Efect %	- 61,76	- 70,65	- 72,05	- 64,50

x ± 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 60 min de la inducerea edemului (47,13%).

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 2).

Tabelul 2

Efectul antiinflamator al gelului antiacneic preparat asupra edemului inflamator produs cu soluție de dextran 6%

Produs testat	Edem 30 min(mL) (x ± SD.)	Edem 60 min(mL) (x ± SD.)	Edem 90 min(mL) (x ± SD.)	Edem 120 min(mL) (x ± SD.)
Martori	0,203 ± 0,02	0,227 ± 0,02	0,252 ± 0,03	0,265 ± 0,03
Gel antiacneic	0,119 ± 0,01**	0,120 ± 0,01**	0,141 ± 0,01**	0,154 ± 0,01**
Efect %	- 41,37	- 47,13	- 44,04	- 41,88
Gel cu fenilbutazonă	0,056 ± 0,04**	0,065 ± 0,01**	0,076 ± 0,02**	0,074 ± 0,01**
Efect %/initial	- 72,41	- 71,36	- 69,84	- 72,07

x ± SD = media ± deviație standard; **p < 0,05

Prin testarea acțiunii antiinflamatoare a gelului antiacneic preparat, s-a constatat că acesta prezintă acțiune antiinflamatoare 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.

Testarea acțiunii antimicrobiene și antifungice s-a făcut prin metoda difuzimetrică:

Ca medii de cultură, s-au utilizat:

- pentru bacterii - geloza nutritivă repartizată în plăci Petri;
- pentru fungi - mediu Sabouraud solid repartizat în plăci Petri.

RO 129064 B1

Inocul:	1																														
- pentru bacterii - culturi bacteriene de 24 h în bulion nutritiv, diluate 1/100;																															
- pentru fungi - culturi de 24 h în mediu <i>Sabouraud</i> lichid, diluate 1/100 pentru levurile din genul <i>Candida</i> ; cultură de 48 h în mediu <i>Sabouraud</i> lichid, diluată 1/100 pentru <i>Cryptococcus neoformans</i> ; suspensie în apă distilată de spori de <i>Aspergillus niger</i> .	3 5																														
Produs analizat:																															
- baza de gel (gelul de carbopol 1% fără extracte naturale);	7																														
- gelul antiacneic cu principiile active naturale.																															
Tehnica de lucru:	9																														
Microorganismele test au fost însămânțate prin microîncorporare în mediul respectiv, fluidificat și răcit la 56...60°C. S-a procedat astfel: într-o placă Petri sterilă s-a repartizat aseptically 1 ml inocul, peste care s-au turnat 15 ml mediu fluidificat și răcit la 56...60°C. S-a omogenizat inoculul prin mișcări circulare și perpendiculare ale plăcii în plan orizontal. S-a așteptat solidificarea mediului astfel însămânțat, apoi, cu un tub de sticlă steril având diametrul de 8 mm, s-au decupat în stratul de mediu godeuri. Cu o spatulă sterilă, s-au introdus în godeuri probele de analizat. Plăcile au fost incubate la 37°C pentru bacterii și levuri timp de 48 h și la 28°C timp de 5 zile pentru fungul filamentos <i>Aspergillus niger</i> .	11 13 15 17																														
Interpretarea rezultatelor:																															
S-a măsurat diametrul (mm) zonelor de inhibiție a creșterii microbiene din jurul rondelilor impregnate cu produsele testate.	19																														
Diametrul zonelor de inhibiție a creșterii microorganismelor test (mm):	21																														
<table border="1"><thead><tr><th>Microorganism</th><th>Gelul de carbopol simplu</th><th>Gelul antiacneic cu principiile active naturale</th></tr></thead><tbody><tr><td><i>Staphylococcus aureus</i></td><td>10</td><td>32</td></tr><tr><td><i>Streptococcus pyogenes</i></td><td>6</td><td>30</td></tr><tr><td><i>Bacillus subtilis</i></td><td>12</td><td>34</td></tr><tr><td><i>Mycobacterium smegmatis</i></td><td>16</td><td>26</td></tr><tr><td><i>Candida albicans</i></td><td>6</td><td>28</td></tr><tr><td><i>Candida tropicalis</i></td><td>8</td><td>24</td></tr><tr><td><i>Candida pseudotropicalis</i></td><td>12</td><td>28</td></tr><tr><td><i>Cryptococcus neoformans</i></td><td>12</td><td>34</td></tr><tr><td><i>Aspergillus niger</i></td><td>14</td><td>32</td></tr></tbody></table>	Microorganism	Gelul de carbopol simplu	Gelul antiacneic cu principiile active naturale	<i>Staphylococcus aureus</i>	10	32	<i>Streptococcus pyogenes</i>	6	30	<i>Bacillus subtilis</i>	12	34	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	16	26	<i>Candida albicans</i>	6	28	<i>Candida tropicalis</i>	8	24	<i>Candida pseudotropicalis</i>	12	28	<i>Cryptococcus neoformans</i>	12	34	<i>Aspergillus niger</i>	14	32	23 25 27 29 31
Microorganism	Gelul de carbopol simplu	Gelul antiacneic cu principiile active naturale																													
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	32																													
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6	30																													
<i>Bacillus subtilis</i>	12	34																													
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	16	26																													
<i>Candida albicans</i>	6	28																													
<i>Candida tropicalis</i>	8	24																													
<i>Candida pseudotropicalis</i>	12	28																													
<i>Cryptococcus neoformans</i>	12	34																													
<i>Aspergillus niger</i>	14	32																													
Se remarcă o acțiune antimicrobiană și antifungică puternică pentru gelul antiacneic cu tinctură de păstură și uleiuri volatile. Baza de încorporare are și ea o ușoară acțiune antimicrobiană și antifungică, datorită nipaesterilor. Asocierea bazei cu principiile active naturale duce la obținerea unui efect antimicrobian și antifungic pronunțat.	33 35																														

RO 129064 B1

1

Revendicări

3

1. Gel antiacneic destinat tratamentului tenului acneic și sensibil, pe bază de tinctură de păstură și uleiuri volatile, **caracterizat prin aceea că** este constituit din asocierea carboxi-polimetilen de sodiu cu glicerina 96%, soluția NaOH 10%, soluția conservantă, tinctură de păstură, tinctură de benzoe, ulei volatil de busuioc și ulei volatil de rozmarin, într-un raport de asociere de: 1:3:3:86:4...4,5:0,5...1:1...1,5:0,5...1, exprimat în părți în greutate.

7

9

2. Gel antiacneic conform revendicării 1 **caracterizat prin aceea că** soluția conservantă este un amestec de nipaesteri, respectiv nipagin:nipasol într-un raport de asociere de 3:1.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 600/2017