



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

PROIECT POC NOI TEHNOLOGII SI PRODUSE PENTRU SANATATE P_40_406, COD SMIS 105542, ACRONIM - INOVOPRODFARM

EVENIMENT 12 - Abordarea farmacologică non-clinică a produselor sanogene de origine vegetală de tip supliment alimentar, produselor pentru îngrijirea pielii și dispozitivelor medicale



16 mai 2018 - ora 10
Biblioteca ICCF Bucuresti etaj 2
MODERATOR Medic Rasit Iuksel

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operational Competitivitate



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Evaluarea farmacologică non-clinică a produselor sanogene de origine vegetală de tip:

- A. Supliment alimentar**
- B. Produse pentru îngrijirea pielii**
- C. Dispozitive medicale**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

A. Evaluarea farmacologică non-clinică a produselor sanogene de origine vegetală de tip supliment alimentar

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

3



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Reglementare și autoritate

- European Commission>Food Safety>Food>Labelling and nutrition>Food supplements

Obiectivul normelor armonizate privind aceste produse din Directiva 2002/46 / CE este de a proteja consumatorii împotriva riscurilor potențiale de sănătate ale acestor produse și de a se asigura că nu sunt furnizate informații înșelătoare.

În ceea ce privește siguranța suplimentelor alimentare, directiva stabilește o listă armonizată de vitamine și minerale care pot fi adăugate în scopuri nutriționale în suplimentele alimentare (anexa I la directivă). Anexa II a directivei conține o listă de surse permise (substanțe vitaminice și minerale) din care pot fi fabricate suplimente alimentare cu vitamine și minerale.

Directiva 2002/46 / CE a fost aliniată la noua procedură de reglementare prin Regulamentul (CE) nr. 1137/2008.

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

4



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Reglementare si autoritate

Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA)

este o agenție europeană finanțată de Uniunea Europeană care funcționează independent de instituțiile legislative și executive europene (Comisia, Consiliul, Parlamentul) și statele membre ale UE.

Comitetului științific pentru alimentație (în 2001) a oferit un ghid cu informații privind datele care ar trebui furnizate în dosarul care susține cererea pentru introducerea unui nou ingredient în alimente sau suplimente alimentare

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operational Competitivitate

5



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Colectarea de date referitoare la:

- consumul și expunerea persoanelor la riscuri legate de utilizarea suplimentelor alimentare;
- incidența și prevalența riscului biologic;
- prezența contaminanților;
- prezența reziduurilor.

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operational Competitivitate

6



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Suplimentele alimentare sunt surse concentrate de nutrienți sau alte substanțe cu efect nutrițional sau fiziologic, al căror scop este să suplimenteze dieta normală.

Suplimentul alimentar = un amestec complex de:

- Nutrienți sau alte substanțe cu efect nutrițional
- Substanțe fără efect nutritiv
 - Componente vitale pentru supraviețuirea plantelor
 - Hormoni artificiali
 - Pesticidele naturale
 - Componente pentru procesarea suplimentelor alimentare
 - Aditivi, agenți de colorare, etc
 - Contaminanți naturali inevitabili
 - Contaminare microbiană
 - Poluarea mediului
 - Substanțe cu diverse acțiuni farmacologice la om sau animale

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

7



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Când pot apărea efecte adverse și toxicitatea?

Factorii care predispun la efecte adverse și toxicități **Când să le anticipăm**

Utilizare necorespunzătoare și toxicitate inerentă a plantelor din componență

- Indicații inadecvate (indicații netradiționale)
 - pierdere în greutate, performanță fizică/atletică, utilizare recreațională
- Durata de utilizare necorespunzătoare pentru perioade lungi de timp, de obicei câteva săptămâni la luni
- O doză necorespunzătoare pentru a obține anumite rezultate rapide sau consistente
- Procesarea inadecvată a plantelor care sunt de obicei consumate într-un anumit fel într-o anumită tradiție folclorică în moduri nerecomandate
- Plante medicinale cu efecte farmacologice pronunțate sau componente toxice

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

8



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Adulterarea cu medicamente moderne
(AINS, steroizi, antihistaminice,
sildenafil, sulfoniluree)

Interacțiunea cu medicamentele

Efectele metalelor grele

- Produse finite care solicită o diminuare a intensității anumitor simptomelor sau o îmbunătățire a performanțelor sexuale
- Pacienții în tratament cu produse farmaceutice moderne, în special medicamentele cu indice terapeutic mic, cum ar fi warfarina și suplimente alimentare pe bază de plante
- Pacienții care iau numeroase suplimente alimentare și/sau medicamente pe bază de plante
- Produse finite din TCM (Traditional Chinese Medicine), tradițiile ayurvedice sau alte remedii folclorice

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

9



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Evaluarea farmacologică nonclinică a siguranței

Pentru comparație

Recomandările Agenției Europene pentru Medicamente privind medicamentele pe bază de plante- Ghiduri non-clinice

- Evaluarea genotoxicității substanțelor / preparatelor pe bază de plante
 - Documentația non-clinică pentru medicamentele din plante în solicitarea de autorizație de introducere pe piață
 - Selectarea materialelor de testare pentru testarea genotoxicității pentru medicamentele tradiționale pe bază de plante / medicamentele din plante
- Siguranța substanțelor / produselor din plante
- potențialul alergic a medicamentelor pe bază de plante

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

10



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Organizația pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE) The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)

Ghidurile de testare OECD poate fi aplicabile și pot fi utilizate pentru diferite tipuri de substanțe chimice, de ex. substanțe monocomponent sau multi constituente, amestecuri de substanțe chimice, formulări de pesticide, produse cosmetice etc., în funcție de legislație și în funcție de faptul dacă acestea furnizează rezultate relevante pentru scopul de reglementare prevăzut.

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin
Programul Operational Competitivitate

11



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

B. Evaluarea farmacologică non-clinică a produselor sanogene de origine vegetală de tip produsului cosmetic

În conformitate cu anexa I la Regulamentul (CE) nr. 1223/2009, raportul privind siguranța produsului cosmetic conține, „cel puțin”, informațiile necesare în rubricile părților A și B.

Partea A vizează colectarea tuturor datelor necesare pentru evaluarea siguranței produsului, în timp ce partea B prezintă argumentația, începând de la date, pentru a se putea formula concluzii cu privire la siguranța produsului.

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin
Programul Operational Competitivitate

12



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Partea A conține datele minime disponibile pentru evaluarea siguranței obținute din orice sursă fiabilă (ex. date de la furnizori, literatură științifică, experiență dobândită cu categorii de produse similare sau cu alte categorii de produse, rezultate ale studiilor efectuate cu însuși produsul sau cu substanțele pe care le conține, date disponibile pentru formule similare sau modele computerizate) care să evidențieze relevanța datelor în raport cu produsul cosmetic

Calitatea microbiologică a substanțelor și a amestecurilor

Calitatea microbiologică a produsului cosmetic finit

Toxicitatea

- datele efective rezultate din studiile in vivo sau in vitro,
- datele existente rezultate din teste, care nu au fost obținute în conformitate cu cea mai recentă versiune adoptată/acceptată a unui ghid de testare sau cu standardele bunelor practici de laborator, dar care sunt considerate valabile
 - date provenite din studii pe subiecți umani
 - date colectate în cadrul supravegherii ulterioare introducerii pe piață
 - studii de compatibilitate efectuate pe voluntari umani, care se utilizează numai pentru a confirma nivelurile de siguranță a utilizării pentru o populație-țintă relevantă
 - metodele de extrapolare, bazate pe structura chimică și pe proprietățile substanțelor înrudite, pentru a estima toxicitatea unui ingredient, clasarea substanțelor și date care nu sunt rezultate din teste, provenite din modelul QSAR.

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

13



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Recomandarile ghidului Comisiei științifice (Scientific Committee on Consumer Safety - SCCS) privind testarea ingredientelor cosmetice și evaluarea siguranței acestora pentru

- testarea corozivității pielii, în prezent, descriu trei orientări de testare in vitro

1) Testul de rezistență electrică transcutanată a pielii la șobolan (TER), care utilizează pielea excizată a șobolanului ca sistem de testare și rezistența sa electrică ca punct final (EC B.40bis, OECD 430).

2) Metoda de testare epidermică umană reconstituită (RhE), care include patru modele de piele umană comercializate validat, adică EpiSkin™, EpiDerm™ SCT (EPI-200), SkinEthic™ RHE și epiCS® (fostul test de piele Epidermal 1000). Toate acestea constau în echivalentul epidermal uman reconstituit și utilizează viabilitatea celulară ca punct final (EC B.40bis, OECD 431).

3) Metoda de testare a barierelor membrane in vitro (OECD 435) include în prezent doar metoda de testare Corrositex® disponibilă în comerț și nu a fost încă adoptată în legislația europeană (vezi REACH).

- testarea iritării pielii,

1) Metoda de testare pe Epidermă umană reconstituită (RhE) (OECD 439), incluzând patru metode de testare in vitro pentru a fi utilizate ca un test de înlocuire pentru testul de iritare a pielii in vivo: EpiSkin™, EpiDerm™ SCT (EPI-200), SkinEthic™ RHE și LabCyte EPI-MODEL24SIT.

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

14



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

C. EVALUAREA BIOCUMPATIBILITĂȚII DISPOZITIVELOR MEDICALE

Definiție

„dispozitiv medical” înseamnă orice instrument, aparat, mașină, program informatic, implant, reactiv sau alt articol, destinat de către producător a fi utilizat, separat sau în combinație, pentru ființele umane, într-unul sau mai multe dintre scopurile medicale următoare:

- diagnosticare, prevenire, monitorizare, prevedere, prognozare, tratament sau ameliorare a unei boli;
- diagnosticare, monitorizare, tratament, ameliorarea unei leziuni sau a unui handicap sau o compensare a acestora;
- investigare, înlocuire sau modificare a unei structuri anatomice sau a unui proces ori stări fiziologice sau patologice;
- furnizarea de informații prin intermediul examinării in vitro a unor probe prelevate din organismul uman, inclusiv donări de organe, sânge și țesuturi, și care nu își îndeplinește acțiunea principală propusă prin mijloace farmacologice, imunologice sau metabolice, în sau asupra organismului uman, dar care poate fi asistat în îndeplinirea funcției sale prin astfel de mijloace.

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin
Programul Operațional Competitivitate

15



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Conform Standardului ISO 10993, evaluarea biologică a unui dispozitiv medical (sau a unui material componenta a acestora) ar trebui să se desfășoare în cadrul unui proces de gestionare a riscurilor.

Un astfel de proces ar trebui, în general, să înceapă cu evaluarea dispozitivului, inclusiv a materialului din care este constituit, procesul de fabricație, utilizarea clinică a dispozitivului, inclusiv locația anatomică în care urmează a fi utilizat, cât și frecvența și durata expunerii. Având în vedere aceste informații, ar trebui identificate riscurile potențiale din perspectiva biocompatibilității.

Aceste riscuri includ toxicitatea chimică, răspunsul biologic neadecvat față de caracteristicile fizice ale dispozitivului și momente din procesul de procesare și fabricație care ar putea altera caracteristicile fizico-chimice ale dispozitivului, care ar putea duce la modificări ale răspunsului la biocompatibilitate

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin
Programul Operațional Competitivitate

16



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Pentru evaluarea biocompatibilității dispozitivelor medicale este utilizat SR EN ISO 10993 Evaluarea biologică a dispozitivelor medicale - (International Standard ISO 10993, "Biological evaluation of medical devices")

- Partea 1: Evaluare și testare. Evaluare și încercare în cadrul unui proces de management al riscului
- Partea 2: Cerințe pentru protecția animalelor
- Partea 3: Teste pentru genotoxicitate, carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere
- Partea 4: Selectarea testelor pentru interacțiunile cu sângele
- Partea 5: Teste pentru citotoxicitate in vitro
- Partea 6: Teste pentru efecte locale după implantare
- Partea 7: Reziduuri de sterilizare cu oxid de etilenă
- Partea 8: Selectarea și calificarea materialelor de referință utilizate pentru teste biologice
- Partea 9: Cadru pentru identificarea și cuantificarea produșilor potențiali de degradare
- Partea 10: Teste de iritare și de hipersensibilitate cu efect întârziat
- Partea 11: Încercări de toxicitate sistemică
- Partea 12: Prepararea esanțioanelor și a materialelor de referință
- Partea 13: Identificare și cuantificare a produselor de degradare din dispozitive medicale pe bază de polimeri
- Partea 14: Identificare și cuantificarea produselor de degradare din ceramică
- Partea 15: Identificare și cuantificare a produșilor de degradare din metale și aliaje
- Partea 16: Proiectarea studiilor toxicocinetice pentru produse de degradare și substanțe extractibile
- Partea 17: Stabilirea limitelor admisibile pentru substanțe extractibile
- Partea 18: Caracterizare chimică a materialelor

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

17



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Studii și testări farmacologice INCDCF-ICCF București

- Testarea toxicității sistemice după doza unică (!);
- Testarea toxicității sistemice după doze repetate;
- Testarea potențialului sensibilizant (în cadrul evaluării biocompatibilității dispozitivelor medicale, ISO 10993)
- Testarea iritabilității sau reactivității intracutanate (în cadrul evaluării biocompatibilității dispozitivelor medicale, ISO 10993)
- Testarea toleranței la implant (în cadrul evaluării biocompatibilității dispozitivelor medicale, ISO 10993)
- Testarea toleranței locale oculare – în administrare unică și repetată
- Testarea toleranței locale cutanate – în administrare unică, repetată, fotosensibilizare
- Testarea mutagenității (testul micronucleilor)
- Testarea acțiunii antiinflamatorii sistemice și locale
- Testarea acțiunii hipoglicemizante și antidiabetice
- Testarea acțiunii antioxidante
- Testarea acțiunii analgezice
- Testarea acțiunii anestezice locale

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

18



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Teste comportamentale si coordonare motorie

Testarea actiunii sedative

Testarea actiunii anxiolitice

Testarea actiunii antidepresive

Testarea actiunii antiulceroase

Testarea actiunii hemostatice

Testarea actiunii hepatoprotectoare

Testarea actiunii imunomodulatorii

Testarea actiunii spasmolitice pe organ izolat (ileon)

Testarea citotoxicității

Proiectul este cofinatat din Fondul European de Dezvoltare Regionala, prin
Programul Operational Competitivitate

19



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Controlul impurităților pirogene *

Controlul impurităților toxice *

Controlul sterilității *

Testarea activității microbiologice a antibioticelor (metoda difuzimetrica) *

Testarea contaminării microbiene (nr. total microorganisme, patogeni) - metoda insamantarii directe *

Controlul eficacității conservanților antimicrobieni *

Determinarea activității antiseptice (activitate bactericida, fungicida, sporocida)

Determinarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor microbiene (CMI - concentratie minima inhibitorie)

Testarea microbiologica a actiunii antibacteriene a materiilor prime si a produselor intermediare in obtinerea produselor farmaceutice.

Testarea microbiologica a actiunii antibacteriene a suprafețelor din plastic și alte materiale neporoase conform ISO 22196 – în curs de implementare/validare.

Determinarea endotoxinelor bacteriene prin metoda gel-clot LAL *

Determinare antigenitate.*

* Activități autorizate de ANMDM pentru controlul medicamentelor de uz uman, materiilor prime și materialelor de ambalare. (Autorizație 78F din 28.03.2016)

Proiectul este cofinatat din Fondul European de Dezvoltare Regionala, prin
Programul Operational Competitivitate

20



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Testarea toxicitatii sistemice după doze repetate

Proiectarea studiului, privind selecția speciilor de testare, nivelurile dozei, calea de administrare și frecvența de administrare, trebuie să se bazeze pe informații toxicologice disponibile precum și utilizarea clinică scontată. Cercetătorul trebuie să justifice modelul de studiu selectat.

Specia - Privind animale de laborator utilizate pentru testarea toxicității, specia trebuie aleasă pe baza asemănării cu omul în ceea ce privește profilul farmacocinetic, inclusiv biotransformarea.

Sexul – Sunt selectate animale de ambe sexe

Dimensiunea loturilor - trebuie să fie suficientă pentru a permite o interpretare științifică semnificativă a datelor generate, dar trebuie avute în vedere considerentele etice și reglementările în vigoare în domeniu.

Ar trebui luate în considerare următoarele:

- În cazul sacrificării intermediare, dimensiunea grupurilor de tratament ar trebui să fie suficient de mare pentru a permite sacrificarea animalelor la intervale de timp înainte de încheierea studiului, fără a interfera cu statisticile finale analiză.
- În cazul unei perioade de recuperare, dimensiunea grupurilor de tratament ar trebui să fie suficient de mare pentru a permite timpul necesar unor animale care trebuie reținute la terminarea perioadei de dozare, pentru evaluarea reversibilității modificărilor prezente la sfârșitul tratamentului.

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

21



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Testarea toxicitatii sistemice după doze repetate

Numărul de specii - În general, studiile de toxicitate la doze repetate se efectuează la două specii de mamifere, dintre care una trebuie să nu fie rozătoare. Utilizarea unei singure specii este acceptabilă atunci când este clar justificată.

Găzduirea animalelor - Este necesar un standard ridicat privind găzduirea animalelor. Condițiile de mediu trebuie să fie controlate cu temperatură între 20-22°C, umiditate 35-40%, ciclul iluminat artificial/întuneric 12/12 ore. Dieta și apa ar trebui să fie de calitate cu compoziția cunoscută pe toată durata studiului.

Durata administrării - Durata studiilor de toxicitate la doză repetată depinde de durata utilizării propuse la om și poate fi echivalentă cu o expunere de 3 ori mai lungă pentru animalele de experiment. Frecvent sunt utilizate perioade de expunere de:

- 14 -28 zile (subacută),
- 30 – 90 zile (subcronică),
- 6 luni (cronică).

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

22



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Testarea toxicitatii sistemice dupa doze repetate

Frecvența administrării – se ține seama de regimul de dozare intenționat la om, 7 zile din 7, iar orice modificare a frecvenței trebuie justificată

Doze administrate – studiile de durată necesită ajustarea cantității de substanță administrată corespunzător creșterii ponderale (urmărită pe toată perioada experimentului).

Se monitorizează - aportul alimentar, comportamentul general, greutatea corporală, parametrii hematologici și biochimici, pentru a permite identificarea profilului de toxicitate. Parametrii trebuie stabiliți la momente relevante

Durerea și stresul la animale ar trebui prevenite sau atenuate. Animalele care mor sau sunt sacrificate în timpul studiului trebuie autopsiate și, dacă este posibil, supuse examenului microscopic.

Activitatea de utilizare și întreținere a animalelor utilizate în scopuri științifice în cadrul Vivariului INCDCF se desfășoară în baza autorizației emise de către Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor (A.N.S.V.S.A.), în condițiile respectării prevederilor și reglementărilor din domeniu emise de FELASA (Federation of European Laboratory Animal Science Associations) și preluate de ARSAL (Asociația Română pentru Știința Animalelor de Laborator), aflate în vigoare (Legea 43/2014, Directiva 2010/63/UE).

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

23



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Testarea toxicitatii sistemice dupa doze repetate

Analiza datelor, prezentarea rezultatelor și concluzii - Raportul de studiu trebuie să reflecte în mod adecvat și fiabil toate datele și informațiile brute colectate pe parcursul studiului. Rezultatele studiului ar trebui analizate în funcție de stadiul actualizat al informațiilor și se vor efectua analizele statistice relevante. Rezultatele trebuie prezentate într-o manieră clară și concisă. Valorile medii și individuale ale tuturor parametrilor înregistrați ar trebui să fie anexate la raportul de studiu. Deși datele statistice sunt importante pentru analiza datelor, interpretarea rezultatelor și concluziile trase trebuie să se bazeze pe criterii cu semnificație și plauzibilitate biologică.

Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin Programul Operațional Competitivitate

24



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau științifice

GHID PRIVIND MODUL DE AUTORIZARE SANITAR VETERINARĂ A PROIECTELOR CARE IMPLICĂ UTILIZAREA ANIMALELOR ÎN PROCEDURI

Orice utilizare a animalelor care, în conformitate cu noile prevederi legislative este denumită proiect, trebuie autorizată sanitar veterinar de autoritatea competentă și trebuie să se desfășoare într-o unitate autorizată sanitar veterinar. Scopul prezentului ghid este acela de a detalia și clarifica, procedura prin care proiectele se autorizează sanitar veterinar.

http://www.ansvsa.ro/download/ghiduri_-_toate/ghid_animale_scop_stiintific/Ghid-privind-modul-de-autorizare-sanitara-veterinara-a-proiectelor-care-implica-utilizarea-animalelor-in-proceduri.pdf

**Proiectul este cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională, prin
Programul Operational Competitivitate**