



MD 3312 G2 2007.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3312 (13) G2

(51) Int. Cl. A61K 31/00 (2006.01), A61K 31/07 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01), A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01), A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/385 (2006.01), A61K 31/575 (2006.01)
A61K 31/592 (2006.01), A61K 33/06 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01), A61K 35/12 (2006.01)
A61K 35/30 (2006.01), A61K 35/407 (2006.01)
A61K 35/54 (2006.01), A61P 25/28 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2006 0239 (22) Data depozit: 2006.09.28</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2007.05.31, BOPI nr. 5/2007</p>
<p>(71) Solicitant: HADJIU Svetlana, MD (72) Inventatori: HADJIU Svetlana, MD; ILICIUC Ion, MD (73) Titular: HADJIU Svetlana, MD</p>	

(54) Metodă de tratament al encefalopatiei perinatale la copii de vârstă fragedă

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, neurologie, pediatrie și este destinată tratamentului encefalopatiei perinatale.

Metoda, conform invenției, constă în aceea că în decurs de 5...10 săptămâni, de două ori pe săptămână, intramuscular se administrează preparatul *Cerebrum Compositum*, câte 0,9...1,1 ml și *per os* remediul (maturinol) care include pantogam 2,20...2,70 g, glicerofosfat de calciu 3,30...3,70 g, orotat de potasiu 2,30...2,80 g, acid lipoic 0,15...0,25 g, coenzima Q¹⁰ 0,10...0,20 g,

2
5 prednizolon 0,02...0,07 g, retinol 10000...20000 UI, ergocalciferol 10000...20000 UI, tocoferol acetat 0,20...0,80 g, cianocobolamină 0,001...0,005 g, acid folic 0,010...0,015 g, ulei pasteurizat de nucă până la 100 ml, totodată preparatul se administrează la vârsta de 1 lună 30 picături pe zi, la 2 luni 1,5 ml pe zi, la 3 luni 3 ml pe zi, la 4...6 luni 6 ml pe zi.

Revendicări: 1

15

MD 3312 G2 2007.05.31

Descriere:

Invenția se referă la medicină, neurologie, pediatrie și este destinată tratamentului encefalopatiei perinatale.

5 Se cunoaște metoda de tratament al encefalopatiei perinatale, care constă în aceea că succesiv se administrează cerebrolizină și vitamine din grupa B, peste o zi, cu ajutorul unui injector fără ac în lobul urechii, câte 0,08...0,15 ml. Seria de tratament include 7...10 injecții [1].

Dezavantajul acestei metode este eficacitatea terapeutică scăzută, care în mod special este evidentă în cazul tratamentului copiilor cu tulburări pronunțate în dezvoltarea psihoneurologică.

10 Problema pe care o rezolvă invenția este profilaxia leziunilor organice ale sistemului nervos central și a dezvoltării paraliziei cerebrale la copii.

15 Problema se soluționează prin aceea că în decurs de 5...10 săptămâni, de două ori pe săptămână, intramuscular se administrează preparatul *Cerebrum Compositum*, câte 0,9...1,1 ml și un remediu (matrinol), care conține pantogam 2,20...2,70 g, glicerofosfat de calciu 3,30...3,70 g, orotat de potasiu 2,30...2,80 g, acid lipoic 0,15...0,25 g, coenzima Q¹⁰ 0,10...0,20 g, prednizolon 0,02...0,07 g, retinol 10000...20000 UI, ergocalciferol 10000...20000 UI, tocoferol acetat 0,2...0,8 g, cianocobalamină 0,001...0,005 g, acid folic 0,010...0,015 g, ulei pasteurizat de nucă până la 100 ml, care se administrează *per os* la vârsta de 1 lună 30 picături pe zi, la 2 luni 1,5 ml pe zi, la 3 luni 3 ml pe zi, la 4...6 luni 6 ml pe zi.

20 Encefalopatia perinatală este o patologie de genă polietologică și reprezintă un grup de tulburări neurologice progresive, caracterizate printr-un control neadecvat al motilității și posturii, datorate unor cauze care acționează asupra sistemului nervos central pre-, intra- sau postnatal.

25 Impactul pe care patologia neurologică îl are asupra copilului sau a familiei este extrem de mare. Patologia menționată este o povară pentru societate și nu a putut fi eliminată, în ciuda progreselor realizate în medicină. Toate eforturile pentru prevenirea encefalopatiei perinatale trebuie concentrate asupra factorilor și evenimentelor care au loc pe parcursul sarcinii, inclusiv cele care predispun mama și fătul la o naștere prematură. Mulți dintre copiii cu encefalopatie perinatală au avut un istoric de travaliu prelungit, de naștere prematură sau de anomalii de prezentație și au prezentat comă și convulsii în primele zile de viață. În Republica Moldova invalidizarea psihoneurologică este în creștere și cauzele sunt multiple: factorul ecologic, socio-economic, nivelul de cultură medicală a populației scăzut. Imaturitatea creierului la făt va duce neapărat la afectarea lui la naștere, după naștere această imaturitate va frâna dezvoltarea neuropsihică a copilului, tot ea stă la baza complicațiilor grave din partea sistemului nervos central, cum ar fi sindromul epileptic, sindromul hipertensiv-hidrocefalic, edemul cerebral etc., în caz de boli somatoneurologice.

35 Este cunoscut, conform datelor Ministerului Sănătății din Republica Moldova, că în republică la 1000 de nou-născuți 2,5...5,9% sunt cu deficiențe neurologice. În țările dezvoltate această realitate constituie 1,5...2,5% la 1000 de nou-născuți. Mecanismele fiziopatologice generatoare ale sindroamelor caracteristice encefalopatiei perinatale sunt încă obscure. Creierul copilului nu se aseamănă cu creierul adultului și această marcare funcțională a imaturității este foarte bine exprimată anume la creier și nu la alt organ. Din aceste motive creierul copilului mic este un obiect de studiu. Afectarea sistemului nervos central al copilului va marca retardul în dezvoltarea neuropsihică. Condiția cea mai favorabilă în cadrul patologiei neurologice este aceea de a grăbi maturizarea fibrelor nervoase la copii cu patologii neurologice, pentru a condiționa prevenirea encefalopatiei perinatale, în cadrul căreia toate deficiențele posibile sunt evidente la maturizarea deplină a structurilor sistemului nervos central.

45 În ultimii ani în tratamentul bolnavilor cu encefalopatie perinatală acută pe lângă preparatele alopatiche se administrează și preparate care accelerează maturizarea creierului. Mecanismul de acțiune a acestor preparate este direcționat spre ameliorarea metabolismului cerebral, a proceselor de mielinizare a sistemului nervos central, precum și a posibilităților compensatorii ale organismului. Spectrul de administrare al preparatelor este larg și bazat pe lipsa efectelor nocive.

50 Tratamentul encefalopatiei perinatale include munca unui colectiv de specialiști cu profiluri diferite pe o perioadă de ani de zile, care trebuie să contribuie armonios la corectarea tuturor deficiențelor copilului cu handicap. O dată cu începerea programului terapeutic se impune o evaluare periodică a achizițiilor făcute de copil.

55 Tratamentul se desfășoară în câteva direcții de bază: tratamentul anomaliilor de tonus și postură, cu terapie ocupațională și terapie fizică; terapia de ameliorare a comunicării, se inițiază terapia de dezvoltare a limbajului și vorbirii; terapia medicamentoasă – medicația decontracturantă, anticonvulsivantă, acțiunea asupra sistemului nervos central pentru îmbunătățirea troficii musculare, combaterea și prevenirea malnutriției, combaterea hipersalivației, medicația antireflux gastroesofagian, prevenirea și tratamentul constipației, tratamentul deficitelor senzoriale.

MD 3312 G2 2007.05.31

4

Maturinolul reprezintă o combinație de substanțe medicamentoase, care sunt incluse în uleiul de nucă și accelerează procesul de maturizare a creierului și fibrelor nervoase la copiii de vârstă fragedă cu diverse patologii ale sistemului nervos.

5 Este cunoscut că așa substanțe ca vitamina B₁₂, acidul folic, antioxidanții (vitaminele E, A, D, CoQ), glucocorticoizii grăbesc procesele de mielinizare și maturizare a sistemului nervos. Este bine cunoscut faptul că creierul copilului este alcătuit din 80% apă și 20% substanță uscată, din care peste 70% constituie fosfolipidele, care se supun ușor oxidării în caz de diferite procese patologice. De aceea pentru stabilizarea lor în membranele celulare sunt necesare preparate, care acționează pozitiv asupra proceselor metabolice, au acțiune antioxidantă: vitamina E, A, ioni de Ca, CoQ etc.

10 Aceste substanțe acționează prin coenzima A și asupra altor forme de metabolism lipidic, proteic și glucidic.

Coenzima Q¹⁰ reprezintă un coferment, care participă la producerea adenozintrifosfatului, adică a energiei necesare în sinteza mielinei, și totodată frânează procesele de oxidare a lipidelor, asigurând acumularea lor în creier ca material de construcție.

15 Orice proces patologic acut, care are loc în organismul fătului, nou-născutului sau copilului de vârstă fragedă este un stres, care debutează cu faza de alarmă, ce repede trece în faza de dereglare a proceselor de metabolism, inclusiv și de mielinizare sau maturizare. Pentru a combate acest stres în componența suspensiei a fost inclus pantogamul, care exercită acțiune neuroprotectoare, neurotrofică, neurometabolică, anticonvulsivă, totodată scăzând excitarea celulei nervoase, manifestă acțiune antistresantă. Ioni de calciu (glicerofosfat de Ca) și vitamina D₂ participă, de asemenea, la stabilizarea membranelor celulare și reglează procesele de excitare și inhibiție, grăbind fixarea ionilor de calciu în membrane și țesuturi, accelerând maturizarea lor.

20 Uleiul de nucă servește ca sursă de fosfolipide esențiale, material de construcție extrem de necesar creierului în procesul de maturizare. În al doilea rând, fosfolipidele și acizii grași esențiali pot contribui la "conservarea" substanțelor medicamentoase, prin izolarea lor.

25 De asemenea este importantă compatibilitatea vitaminelor hidrosolubile cu uleiul de nucă. La baza izolării vitaminelor hidrofobe (B₁₂, acidului folic) de cele liposolubile stă includerea lor în liposomii multistratificați. Acest efect de includere în interiorul liposomilor a substanțelor medicamentoase a fost demonstrat pentru prima dată în anul 1970 de savantul englez Alec Benhem. Așadar, aflându-se în interiorul acestor particule, formate din fosfolipide, vitaminele sunt transportate prin membrane, bariera hemato-encefalică și sunt asimilate mai bine în organism.

30 Vitaminele A, E, D care intră în componența maturinolului, aflându-se în uleiul de nucă, care servește și ca izolator al moleculelor, nu interacționează între ele ca în cazul când se află în untura de pește.

35 În ultimii ani s-a depistat o mulțime de factori nocivi exogeni și endogeni, care rețin dezvoltarea sistemului nervos la etapa intrauterină.

Un moment de profilaxie a traumatismelor și asfixiei la naștere ar fi grăbirea maturizării creierului la făt prin administrarea maturinolului gravidelor cu probleme de sarcină, copiilor născuți prematur, cu traume natale sau născuți în asfixie etc. Un creier anatomic maturizat către naștere ar micșora frecvența encefalopatiilor hipoxi-ischemice și traumatice la nou-născuți și sugari.

40 Dezvoltarea fiziologică a sistemului nervos în perioadele optime stabilite de ontogeneză ar fi un moment favorabil important în dezvoltarea generației tinere în general. Noi doar trebuie să ajutăm sistemul nervos, optimizând dezvoltarea lui la copiii cu diferite devieri în timpul sarcinii și nașterii. Ținând cont de frecvența factorilor nocivi din Republica Moldova administrarea maturinolului nou-născuților, sugarilor și copiilor de vârstă fragedă din primele zile de la naștere va asigura dezvoltarea psiho-motorie corespunzătoare vârstei și evitarea complicațiilor grave, care deseori survin în caz de viroze și alte infecții, traume, intoxicații și alte boli somatoneurologice la copii.

45 Așadar, principiul accelerării maturizării creierului este o nouă direcție științifică în studii dezvoltării sistemului nervos central, deschisă de maturinol, care poate fi administrat atât cu scop profilactic la gravide, cât și în terapia patologiei și cu scop de reabilitare a sistemului nervos central la nou-născuți, sugari și copiii de vârstă fragedă.

50 Este important de a găsi remedii (care ar accelera maturizarea creierului), ce ar contribui la ameliorarea, câtuși de puțin, a achizițiilor motorii și psihice ale copiilor cu handicap, și ar ușura rolul familiei în acest domeniu. Au fost incluse în studiu remediile terapeutice maturinol și *Cerebrum Compositum*, rezultatele obținute au demonstrat eficiența lor.

55 După datele obținute, conținutul cantitativ optimal al ingredientelor incluse în componența maturinolului este următorul: pantogam 2,5 g, glicerofosfat de calciu 3,5 g, orotat de potasiu 2,5 g, acid lipoic 0,2 g, coenzima Q¹⁰ 0,15 g, prednizolon 0,05 g, retinol 15000 UI, ergocalciferol 15000 UI, tocoferol acetat 0,5 g, ciancobolamină 0,003 g, acid folic 0,01 g, ulei pasteurizat de nucă până la 100 ml.

60 Rezultatul invenției este stimularea maturizării celulelor nervoase ale sistemului nervos central.

MD 3312 G2 2007.05.31

5

Avantajul acestei metode de tratament al encefalopatiei perinatale la copii de până la 6 luni este faptul că administrarea concomitentă a preparatelor maturinol și *Cerebrum Compozitum*, în dozele și regimurile indicate, preîntâmpină dezvoltarea leziunilor organice ale sistemului nervos central și a paraliziei cerebrale la copii.

5 Am apreciat efectul terapeutic al preparatelor maturinol și *Cerebrum Compozitum* în tratamentul a 28 copii cu vârsta de 1...6 luni cu encefalopatie perinatală acută și perioada de recuperare precoce. Preparatele au fost administrate timp de 2...4 luni. Tratamentul bolnavilor cu aceste preparate s-a dovedit a fi eficient, cu efecte pozitive asupra ameliorării tonusului muscular, statusului neuropsihic, achizițiilor psihoverbale, asupra dezvoltării reflexelor de vârstă. Maturinolul și *Cerebrum*
10 *Compozitum* s-au dovedit a fi preparate intacte, care nu provoacă accese epileptice. Efectul curativ a lipsit la 13,5% pacienți.

Studiul s-a efectuat în perioada anilor 1997-2005 la Instituția medico-sanitară publică Institutul de Cercetări Științifice pentru Ocrotirea Sănătății Mamei și Copilului și la Spitalul Clinic Municipal nr. 1, secțiile neurologie pe un lot de 28 copii cu vârsta între 1...6 luni, care sufereau de encefalopatie
15 perinatală acută și recuperare precoce. Toți copiii au fost investigați prin examenul clinico-neurologic complex și suplimentar: electroencefalografia (EEG), tomografia computerizată (TC) și rezonanța magnetică nucleară (RMN). Copiii din lotul de studiu li s-au administrat preparatele *Cerebrum Compozitum* și Maturinol, pentru accelerarea maturizării creierului. Copiii din lotul de comparație (30), cu aceeași patologie, au primit tratament neurologic de rutină.

20 Neuroreabilitarea medicală, profesională și socială a avut ca scop să fie aplicate metodele moderne de îngrijire, tratamentul ocupațional, chinetoterapia.

Eficiența tratamentului a fost apreciată la 5...6 săptămâni de la începutul seriei de tratament, ținând cont de mecanismul prolongat de acțiune al acestor preparate.

25 Am apreciat eficiența maturinolului și *Cerebrum Compozitum* asupra achizițiilor motorii: tonusul muscular, dinamica dezvoltării motorii, achizițiilor psihice, comportarea sindromului epileptic.

Rezultatele tratării encefalopatiei perinatale cu maturinol și *Cerebrum Compozitum* au fost incluse în următorul tabel.

Tratamentul administrat	Achizițiile ameliorate în cadrul tratamentului									
	Starea fizică generală		Starea neurologică		Starea emoțională		Motilitatea		Funcțiile cognitive	
	Nr. copii	%	Nr. copii	%	Nr. copii	%	Nr. copii	%	Nr. copii	%
Conform invenției	22	78,5	26	92,9	19	67,9	26	92,9	21	75
Tratament de rutină	13	43,3	12	40	12	40	13	43,3	8	26,6

30 Manifestările clinice la copiii cu encefalopatie perinatală, care au primit maturinol și *Cerebrum Compozitum*, au evoluat cu dinamică pozitivă mai evidentă, față de copiii care au fost tratați cu preparate obișnuite. La 3...6 săptămâni de la începutul seriei s-a ameliorat starea fizică generală, neurologică, emoțională, tonusul muscular, ce se exprima prin scăderea considerabilă a tonicității
35 mușchilor, cu menținerea acestui efect peste 5...6 săptămâni după anularea tratamentului. De asemenea s-au îmbunătățit funcțiile cognitive. S-au ameliorat achizițiile motorii la 26 copii (92,85%).

Maturinolul și *Cerebrum Compozitum* s-au dovedit a fi preparate intacte, care nu provoacă accese epileptice. Pe fundalul tratamentului și în următoarele 6 luni de evidență catamnestică nici la un copil nu s-au agravat crizele epileptice.

40 Efectul tratamentului a lipsit la 11,36%: la acești copii s-au depistat dereglări organice grave din partea sistemului nervos central. Examenul EEG la acești copii a înregistrat activitate epileptiformă generalizată, difuză, cu pronostic nefavorabil, examenul tomografic al creierului a diagnosticat atrofie difuză a creierului.

Astfel, tratamentul cu maturinol și *Cerebrum Compozitum* este eficient, fără efecte adverse.

45 Metoda se efectuează în felul următor. Se administrează preparatul *Cerebrum Compozitum* intramuscular în doze de 0,9...1,1 ml (1/2 din ampulă) de 2 ori pe săptămână timp de 5/10 săptămâni, maturinolul se administrează la vârsta de 1 lună câte 30 picături pe zi, la 2 luni câte 1,5 ml pe zi, la 3 luni câte 3 ml pe zi, la 4...6 luni câte 6 ml pe zi. Copiii de asemenea primeau serii de masaj relaxant și chinetoterapie.

Exemplul 1

50 Pacienta V., în vârstă de 3 luni. Acuze: agitată, somn cu întreruperi, noaptea țipă în somn, prost mănâncă, rău adaugă în greutate. Din anamneză, copilul este născut de la a 2-a sarcină, a 2-a naștere, care a evoluat cu gestoză pe toată perioada, naștere prematură, cu asfixie de gr. II, greutatea 1,8 kg, a fost tratată în maternitate, apoi în secția de neurologie a nou-născuților, administrându-i-se preparatele: dexametazon, phenobarbital, pantogam, cinnarizin, Mg B₆, sulfat de Mg, riboxină.

MD 3312 G2 2007.05.31

6

5 Starea generală: stare de conștientă clară, privește fără interes, nu fixează privirea, la zgomote puternice tresare, tegumentele palide, rău înghite, globii oculari aduși spre nas, mișcări nistagmoide ale globilor oculari, bosele frontale bombate, desenul vascular pe cap accentuat, fontanela anterioară 3X3 cm, tensionată, respirația aspră, zgomotele cardiace accelerate, abdomenul moale, ficatul mărit
10 cu 3,5 cm, tonusul muscular majorat /spastic, reflexele tendinoase exagerate, reflexele fiziologice inhibitate, la fundul de ochi – congestie venoasă, EEG – activitate lentă, TC – atrofie frontală, ventriculele laterale dilatate. A fost administrat tratamentul: maturinol (*per os*, câte 1 ml x 3 ori pe zi timp de 2 luni, 1 ml x 2 ori pe zi 1 lună, 1 ml x 1 dată pe zi 1 lună) și soluția *Cerebrum Compositum* (nr. 20 x 1,1 ml/2 ori pe săptămână, i/m). Peste 2 săptămâni de la începutul tratamentului copilul s-a liniștit,
15 somnul s-a normalizat, starea tonusului muscular s-a îmbunătățit, copilul a început să mănânce, reflexele tendinoase s-au ameliorat, iar peste 1 lună a adăugat în greutate 650 g, a început să privească cu interes, să țină capul, să se sprijine, a început să găngurească. Peste 3 luni de la tratamentul administrat starea copilului s-a îmbunătățit esențial fizic și psihic, s-a ameliorat starea neurologică (practic a revenit la normal), funcțiile cognitive, examenul oftalmoscopic a evidențiat desen normal, examenul EEG – traseu regulat, TC – semne ușoare de atrofie frontală.

Exemplul 2

20 Pacientul D., în vârstă de 4 luni. Acuze: plânge des, rău doarme, nu ține capul, nu fixează privirea, este moale, rău suge la piept. Din anamneză: copilul este născut de la a 2-a sarcină, care a evoluat cu gestoză pe toată perioada, naștere la termen, cu asfixie de gr. II-III, greutatea 3,8 kg, a fost tratat în maternitate, apoi în secția de neurologie a nou-născutului, administrându-i-se preparatele phenobarbital, depakin, pantogam, acetazolamidă, nootropil, piracetam, cinnarizin, Mg B₆.

25 Starea generală: stare de conștientă clară, nu fixează cu privirea jucăriile, nu ține capul, capul retroflexat, tegumentele palide, globii oculari aduși spre nas, strabism convergent, mișcări nistagmoide, desenul vascular pe cap accentuat, respirația aspră, zgomotele cardiace normale, suflu sistolic la apex, abdomenul moale, ficatul mărit cu 3...4 cm, tonusul muscular scăzut, reflexele tendinoase exagerate, reflexele pozotonice prezente, la fundul de ochi – congestie venoasă, EEG – activitate epileptică, TC – atrofie frontală, ventriculele laterale dilatate. A fost administrat tratamentul: maturinol (*per os*, câte 1 ml x 3 ori pe zi timp de 2 luni, 1 ml x 2 ori pe zi 1 lună, 1 ml x 1 dată pe zi 1 lună) și soluția *Cerebrum Compositum* (nr. 20 x 1,1 ml / 2 ori pe săptămână, i/m). Peste 2
30 săptămâni de la începutul tratamentului copilul s-a liniștit, somnul s-a normalizat, starea tonusului muscular s-a îmbunătățit, copilul a început să mănânce, reflexele tendinoase s-au ameliorat, iar peste 1 lună a adăugat în greutate 750 g, a început să privească mai cu interes, să prindă cu mânuțele jucăria, să țină capul drept, mișcările ochilor s-au ordonat, au dispărut reflexele prozotonice, a început să găngurească. Peste 4 săptămâni starea tonusului muscular s-a îmbunătățit, copilul a început să șadă
35 mai drept, reflexele tendinoase s-au ameliorat, iar peste 2 luni a început să se sprijine și să facă primii pași cu sprijin, a început să rostească până la 4...6 silabe. Peste 3 luni de la tratamentul administrat starea copilului s-a îmbunătățit esențial fizic și psihic, s-a ameliorat starea neurologică (practic a revenit la normal), a dispărut strabismul, ținea capul drept, se interesa de mediu și de jucării, la examenul oftalmoscopic s-a depistat desen normal, examenul EEG – traseu fără elemente epileptice,
40 TC – semne ușoare de atrofie frontală.

MD 3312 G2 2007.05.31

7

(57) Revendicare:

5 Metodă de tratament al encefalopatiei perinatale la copii de vârstă fragedă, care constă în aceea că în decurs de 5...10 săptămâni, de două ori pe săptămână, intramuscular se administrează preparatul *Cerebrum Compositum*, câte 0,9...1,1 ml și *per os* remediul care include pantogam 2,20...2,70 g, glicerofosfat de calciu 3,30...3,70 g, orotat de potasiu 2,30...2,80 g, acid lipoic 0,15...0,25 g, coenzima Q¹⁰ 0,10...0,20 g, prednizolon 0,02...0,07 g, retinol 10000...20000 UI, ergocalciferol 10000...20000 UI, tocoferol acetat 0,20...0,80 g, cianocobalamină 0,001...0,005 g, acid folic 0,010...0,015 g, ulei pasteurizat de nucă până la 100 ml, totodată preparatul se administrează la vârsta de 1 lună 30 picături pe zi, la 2 luni 1,5 ml pe zi, la 3 luni 3 ml pe zi, la 4...6 luni 6 ml pe zi.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. SU 1286206 A1 1987.01.30

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

CANȚER Svetlana