



MD 3654 G2 2008.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3654** ⁽¹³⁾ **G2**

(51) Int. Cl.: *C07F 1/08* (2006.01)
C07C 281/16 (2006.01)
C07C 59/19 (2006.01)
C12N 1/14 (2006.01)
C12R 1/685 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2008 0089 (22) Data depozit: 2008.03.27	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.07.31, BOPI nr. 7/2008
(71) Solicitanți: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI BIOTEHNOLOGIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: DONICA Ioana, MD; DESEATNIC Alexandra, MD; CIAPURINA Ludmila, MD; STRATAN Maria, MD; TURTĂ Constantin, MD; KRAVȚOV Victor, MD (73) Titulari: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI BIOTEHNOLOGIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) **Complexul cuprului cu aminoguanazona acidului piruvic, care posedă
proprietăți de stimulator al capacității biosintetice la microorganisme**

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la un compus nou din clasa de compuși coordinați pe bază de cupru și aminoguanazonă, care poate fi aplicat în calitate de stimulator de creștere în diferite procese biotehnologice.

Esența invenției constă în obținerea compusului bioactiv $\text{Cu}_2 \text{ ?-SO}_4 \text{ (Hagpa)}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3$, unde Hagpa este aminoguanazona acidului piruvic monodeprotonată, care favorizează acumularea în mediul de cultură a unor cantități considerabile de amilaze ordinare și stabile la acizi de către tulpina de fungi

2

5 *Aspergillus niger* 33-19 CNMN FD 02A în termeni mai precoce. Compusul poate fi aplicat în industriile farmaceutică, microbiologică, alimentară, în medicina veterinară în calitate de ingredient la obținerea mediilor nutritive selective în cultivarea dirijată cu un conținut maxim prognozat de enzime exocelulare.

10

Revendicări: 1
Figuri: 2

15

MD 3654 G2 2008.07.31

Descriere:

Invenția se referă la un compus nou din clasa de compuși coordinați pe bază de cupru și aminoguanazonă, care poate fi aplicat în calitate de stimulator de creștere în diferite procese biotehnologice.

5 Tulpinile de fungi din genul *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Penicillium* reprezintă surse valoroase de diverse substanțe bioactive, inclusiv celulaze, pectinaze, amilaze, lipaze cu largi aplicări în industria microbiologică, alimentară, etero-oleaginoasă, vinicolă, farmaceutică sau în producția de nutrețuri. Pentru creșterea tulpinilor se utilizează medii standard, fără stimulatori speciali [1]. Mediile standard nu asigură realizarea maximă a potențialului biosintetic al tulpinilor și obținerea randamentelor sporite de biomasa și enzime. Pentru a mări randamentul s-a propus de inclus în compoziția mediilor a biostimulatorilor pe bază de compuși coordinați ai metalelor de tranziție cu diverși liganzi chelați. De exemplu, sporirea biosintezei β -glucozidazelor și xilanazelor de către tulpina de fungi *Aspergillus flavius* BKM F 3292 D se poate realiza utilizând complecși ai zincului cu aminoacizi optic activi [2]. Dezavantajul acestor biostimulatori constă în faptul că pentru obținerea lor sunt necesari liganzi relativ scumpi și mai greu accesibili. Au mai fost propuși în calitate de biostimulatori complecși pe bază de trans-dioximați de cobalt (III) cu diverși anioni în sfera exterioră. De exemplu, pentru tulpina *Rhizopus arrhizus* producător de pectinaze – fluorură-hexafluorosilicat-trans-dioximat de cobalt(III) [3], iar pentru tulpina *Aspergillus niger* 33 CNMN FD 6 A – producător de amilaze – complexul analog cu tetrafluoroborat [4]. Pentru unele tulpini din genurile *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Penicillium* – producători de hidrolaze exocelulare, ca stimulator s-a manifestat fluorura-hexafluorofosfat-trans-dioximat de cobalt(III) [5]. Ultimul compus coordinațional a fost selectat ca cea mai apropiată soluție. După cum se vede din componența dioximaților, pentru sinteza acestor stimulatori se folosesc atât sărurile fluorului, care atacă vasele de sticlă, cât și hexafluorsilicații sau hexafluorofosfații, care sunt mai puțin accesibili și sunt supuși într-o oarecare măsură hidrolizei.

25 Problema pe care o rezolvă invenția propusă este extinderea gamei de biostimulatori pentru specia *Aspergillus niger* reprezentați de compuși coordinați ai cuprului (II) cu aminoguanazona acidului piruvic.

Problema se soluționează cu ajutorul noului compus cu formula $\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, unde Hagpa este aminoguanazona acidului piruvic monodeprotonată, și în care doi monocationi $\text{Cu}(\text{Hagpa})(\text{H}_2\text{O})^+$ sunt legați în dimer prin puntea anionului de SO_4^{2-} .

30 Esența invenției constă în sinteza compusului bioactiv $\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, cu proprietăți de stimulator al capacității biosintetice ale fungului *Aspergillus niger*, producător de amilaze, unde Hagpa prezintă aminoguanazona acidului piruvic. Utilizarea biostimulatorului revendicat în mediile de creștere permite micșorarea duratei de cultivare a producătorului *Aspergillus niger* 33-19 CNMN FD 02A.

35 Rezultatul invenției constă în sporirea biosintezei amilazelor (ordinare cu 55,3% și acidstabile cu 42,3%); posibilitatea de a micșora durata cultivării producătorului *Aspergillus niger* 33-19 CNMN FD 02A. Utilizarea compusului coordinațional $\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ în concentrații mici (1 mg/l) asigură accelerarea biosintezei amilazelor, ceea ce duce la acumularea în mediul de cultură în cantități considerabile a ambelor tipuri de amilaze în termene mai precoce (în ziua a 4-a, a 5-a) comparativ cu variantele martor (în ziua a 6-a). Efectul biostimulator este cauzat de capacitatea elementelor chimice indispensabile de a regla metabolismul microorganismelor.

Invenția se explică prin desenele din fig. 1 și 2, care reprezintă:

45 - fig. 1, structura $\text{?}_2(\text{sulfato})\text{-bis(aqua-(tiosemicarbazonei acidului piruvic)) - cupru(II)}$;
- fig. 2, structura complexului $[\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{DMSO} - \text{?}_2(\text{sulfato})\text{-bis(aqua-(amino-guanizonei acidului piruvic)) - cupru(II) dimetilsulfoxid}$.

Aminoguanazona acidului piruvic (H_2agpa) face parte din clasa hidrazonelor – $\text{R}_2\text{C}=\text{HHR}_2$, derivații aldehidelor și cetonelor. Hidrazonicele, inclusiv și aminoguanazonicele, sunt bine cunoscute și studiate pe larg ca agenți de chelatare a metalelor tranzitoriale, iar pentru o parte din complecși respectiv a fost depistat un spectru larg de activitate biologică: antituberculoasă, antivirală, anticancer, antifungică etc. Studii mai depline au fost efectuate, în special, în seria combinațiilor complexe pe baza tiosemicarbazonelor cu diferite metale 3d. Însă până în prezent nu au fost depistate proprietăți de biostimulatori pentru fungi. De exemplu, pentru compusul coordinațional cel mai apropiat după structură de compusul revendicat, $[\{\text{Cu}(\text{Hpt})(\text{OH}_2)\}_2\text{SO}_4]$ sau $(\text{?}-\text{sulfato})\text{-bis(aqua-(tiosemicarbazona acidului piruvic)) - cupru(II)}$ [M.B.Ferrari, G.G.Fava, C.Pelizzi, G.Pelosi, P.Tarasconi, *Inorg. Chim. Acta*, 269, 297 (1998)], cu structura prezentată în figura 1, n-au fost depistate proprietăți de stimulator pentru fungi, în special pentru genurile menționate mai sus, inclusiv *Aspergillus*.

În această structură a tiosemicarbazonei acidului piruvic s-a observat, de asemenea: un complex dimer legat prin ionul de sulfat ca punte, dar SO_4^{2-} coordonează în planul bazal cu doi atomi de cupru(II), iar molecula de apă ocupă poziția apicală față de ionul de cupru.

Structura complexului revendicat s-a stabilit cu ajutorul spectroscopiei în infraroșu (IR). În spectrul IR al compusului revendicat deplasarea cu 110 cm^{-1} a vibrațiilor $\nu(\text{N-H})$ în domeniul cu frecvență joasă se observă pentru grupa secundară NH la C=NH, ce confirmă formarea legăturii coordinative Cu←NH=C. Dovadă a formării acestei legături la coordonarea ligandului (H_2agpa) cu cupru(II), precum și formarea legăturii coordinative între cupru și atomul de azot al grupei azometinice C=N este deplasarea benzii azometinice $\nu(\text{C=N})$ în aria cu frecvență joasă cu $50\ldots 60\text{ cm}^{-1}$ pentru spectrele complexelor CuX (Hagpa), ($1542\ldots 1550\text{ cm}^{-1}$). Apariția benzii Cu-N la $\sim 420\text{ cm}^{-1}$ în spectrele complexelor și lipsa acestei benzi în ligandul liber este un argument adăugător al formării legăturii coordinative Cu-N. Banda grupei $\nu_{\text{as}}(\text{C=O})$ la 1720 cm^{-1} în spectrele în IR ale ligandului liber lipsește la complexi. Banda ν_{s} a grupei carboxilice (1385 cm^{-1}) a ligandului H_2agpa liber la coordonarea cu cupru se deplasează în domeniul cu frecvență joasă cu $56\ldots 60\text{ cm}^{-1}$, ceea ce indică la faptul că ligandul coordonează la cupru prin atomul de oxigen al grupei carboxilice deprotonate.

Deoarece complexul $\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ nu formează monocristale bune pentru elucidarea structurii sale absolute cu ajutorul difracției cu raze X, s-a recurs la sinteza unui derivat structural foarte apropiat $[\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{DMSO}$, care formează cristale calitative pentru studiul cu raze X. Ultimul se obține în aceleași condiții ca și compusul revendicat, unica deosebire constă în aceea că sinteza are loc în prezența metanolului și a dimetilsulfoxidului. În favoarea structurii propuse, pe lângă rezultatele spectroscopice pot fi aduse și datele privind descifrarea structurii complexului foarte apropiat după compoziție – $[\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{DMSO}$.

Ca rezultat al studiului structural s-a stabilit că în cristallul complexului, rămasă a aminoguanizonei acidului piruvic ($\text{CH}_3\text{-C[=N-NH-C(=NH)-NH}_2\text{]-COO}^-$) are o structură plată – este un ligand monodeprotonat tridentat (ONN), și la coordonare la Cu(II) formează două pentametalocicluri. Ionul de cupru(II) are înconjurare bipiramidală-pătratică ($4+1+1$). La baza bipiramidei împreună cu atomii donori ai ligandului (ONN) se situează și o moleculă de apă coordonată. Anionul de sulfat execută funcția de punte ca ligand *exo*-bidentat și coordonează prin atomii de oxigen în direcția apicală la două centre coordinative (ionii de Cu(II)). Ca rezultat se formează un dimer binuclear neutru. În cristall numărul de coordonare al cuprului(II) se completează până la 6 grație interacțiunii slabe cu atomul de oxigen al grupei carboxilice a ligandului de la dimerul învecinat. În complexul $[\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{DMSO}$ ionul de cupru se află practic în planul ecuatorial. Este cunoscut, că bioactivitatea complexelor poate depinde de prezența ionilor metalelor de tranziție, de nuclearitatea lor și crește semnificativ la utilizarea liganzilor chelați, iar capacitatea atomului de cupru de a completa numărul său de coordonare până la șase se presupune ca una din cauzele de majorare a bioactivității. Altă cauză poate fi structura dimerică a compusului revendicat datorită exercitării de către anionul de sulfat a funcției de punte. O altă particularitate a complexelor, ce poate influența asupra gradului de bioactivitate, este sarcina unității monomerice. În complexul $[\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{DMSO}$ monomerul este în formă monocationică. Datele experimentale obținute mai sus confirmă structura dimerică a complexului revendicat conform formulei propuse.

Activitatea amilazelor ordinare s-a determinat în condițiile de hidroliză obișnuită: pH 4,7, temperatura 30°C , timpul hidrolizei 10 min. Pentru determinarea activității amilazelor acidstabile s-au utilizat condițiile acido-extremale de hidroliză: pH 2,5, temperatura 30°C , durata hidrolizei 30 min.

Nivelul activității s-a determinat după degradarea amidonului solubil în molecule mici – dextrine cu masă moleculară diferită. Activitatea maximă a amilazelor a fost înregistrată la utilizarea concentrației biostimulatorului de 1 mg/l .

Nivelarea activității enzimatică între variante în ziua a 6-a de cultivare (termenul optim de manifestare a maximumului de biosinteză enzimatică de către tulpina în studiu pe mediul de control) permite de a presupune că metalocomplexul accelerează fazele de dezvoltare ale microorganismului.

Un aspect pozitiv este micșorarea duratei de cultivare a producătorului *Aspergillus niger* 33-19 CNMN FD 02A, ceea ce este convenabil din punct de vedere economic în producerea preparatelor enzimatic active cu acțiune amilolitică.

Exemplu de realizare a invenției

Sinteză complexului $\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2(\text{H}_2\text{O})_3$.

Complexul $\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a fost obținut din metanol. Amestecul de $0,50\text{ g}$ ($0,002\text{ moli}$) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ și $0,29\text{ g}$ ($0,001\text{ moli}$) de $\text{H}_2\text{agpa} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ ml metanol a fost încălzit cu reflux pe baie marină timp de 30 min, până la formarea unui praf cristalin de culoare albastră-deschis. Substanța formată a fost filtrată și spălată cu etanol, eter și uscată la aer. Randamentul 76%. Produsul este solubil în apă.

Pentru $\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2(\text{H}_2\text{O})_3$: Găsit: C 16,9; H 4,1; N 20,1%; Calculat: C 17,05; H 3,58; N 19,88%.

Sinteză derivatului structural apropiat $[\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{DMSO}$, care formează cristale calitative pentru studiul cu raze X, s-a efectuat pornind de la același raport sulfat de cupru/ligand, dar

MD 3654 G2 2008.07.31

5

spre deosebire de complexul revendicat, reacția s-a desfășurat într-un amestec de solvenți, și anume dimetilsulfoxid/metanol, luați în raportul volumic de 1:4.

Studiul cu raze X pentru complexul $[\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{DMSO}$.

5 Structura moleculară și cristalină a complexului $[\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{DMSO}$ a fost efectuată prin metoda analizei cu raze X. Rezultatele experimentale au fost obținute utilizând difractometrul Bruker-AXS SMART APEX înzestrat cu detector CCD la temperatura de 153K. Sursa de iradiere a fost MoK_α ($\lambda=0,7107 \text{ \AA}$). Setul de date experimentale s-a obținut, utilizând un monocristal, cu dimensiunile 0,2x0,15x0,1 mm. Ca rezultat s-au stabilit datele cristalografice respective: singonia monoclinică, grupul spațial de simetrie este $C2/c$, volumul celulei elementare 2139,99(17), numărul de unități structurale independente $Z=4$, $\rho(\text{calc.})=1,935$ pentru compoziția $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_{11}\text{S}_2$. Structura a fost determinată prin metode directe și precizată prin tehnica matricei pătratelor minime, coordonatele atomilor de bază fără hidrogen au fost precizate în varianta anizotropică în cadrul complexelor de programe SHELX-97. Factorul de divergență R rezultat, obținut în baza a 2335 reflexe independente este 0,0287.

15 Activitatea biologică:

Cultivarea tulpinii de fungi *Aspergillus niger* 33-19 CNMN FD 02A s-a realizat pe mediul utilizat în cea mai apropiată soluție și în care suplimentar s-a introdus compusul $\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, raportul cantitativ al ingredientelor fiind (g): amidon 3,0; făină de fasole 9,0; tărâță de grau 18,0; MgSO_4 0,5; KH_2PO_4 2,0; KCl 0,5; $\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 0,01...0,001, apă distilată – până la 1 l. Cultivarea producătorului se realizează în baloanele Erlenmayer de 0,5 l cu 0,1 l mediu nutritiv pe agitator rotativ (180...200 rot./min), temperatura 28...30°C, durata cultivării de 4, 5, 6 zile. În calitate de material de inoculare s-a folosit suspensia apoasă a sporilor culturii de 14 zile, crescute pe mediu malț-agar, luată în cantitate de 10% de la volumul inoculat al mediului nutritiv.

25 Activitatea amilazelor (ordinare și acidstabile) în lichidul cultural obținut la cultivarea tulpinii *Aspergillus niger* 33-19 CNMN FD 02A pe mediul conform celei mai apropiate soluții și în variantele optimizate cu adaosul compusului coordonativ $\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se prezintă în tabel:

Variantele mediilor	Concentrația de biostimulator, mg/l	Activitatea amilazelor ordinare la a 4-a zi de cultivare		Activitatea amilazelor acidstabile la a 5-a zi de cultivare	
		Un./ml	% față de control	Un./ml	% față de control
Conform celei mai apropiate soluții	-	149,7	100,0	230,4	100,0
Conform invenției	1	232,6	155,3	328,7	142,7
$\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	5	202,3	135,1	243,5	105,7
	10	137,7	91,9	257,6	111,8

30 După cum urmează din datele obținute, compusul revendicat $\text{Cu}_2\text{SO}_4(\text{Hagpa})_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ posedă o activitate biologică pronunțată de stimulator al capacității biosintetice pentru tulpina de *Aspergillus niger* și poate să-și găsească aplicare în diferite procese biotehnologice.

35

MD 3654 G2 2008.07.31

6

(57) Revendicări:

- 5 Complexul cuprului cu aminoguanazona acidului piruvic cu structura $\text{Cu}_2 \text{ ?-SO}_4\text{-(Hagpa)}_2\text{-(H}_2\text{O)}_3$, unde Hagpa reprezintă aminoguanazona monodeprotonată a acidului piruvic, cu proprietăți de stimulator al capacității biosintetice a fungilor *Aspergillus niger* 33-19 CNMN FD 02A.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 356 G2 1995.12.31
2. MD 1987 G2 2002.08.31
3. MD 1748 G2 2001.09.30
4. MD 2836 G2 2005.08.31
5. MD 2833 G2 2005.08.31

Director Departament:

JOVMIR Tudor

Examinator:

COLESNIC Inesa

Redactor:

CANȚER Svetlana

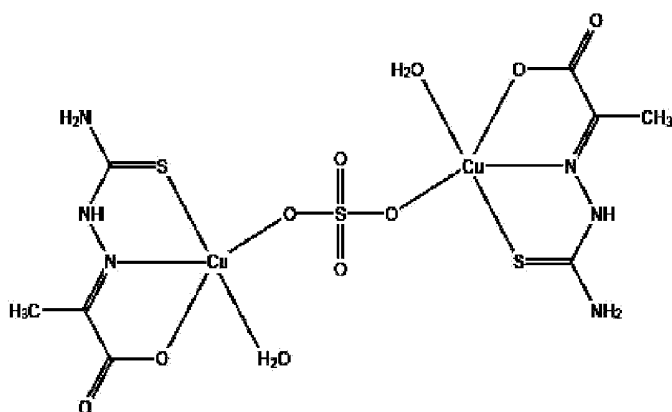


Fig. 1. 2-(Sulfato)-bis(aqua-(tiosemicarbazona acidului piruvic))-cupru(II)

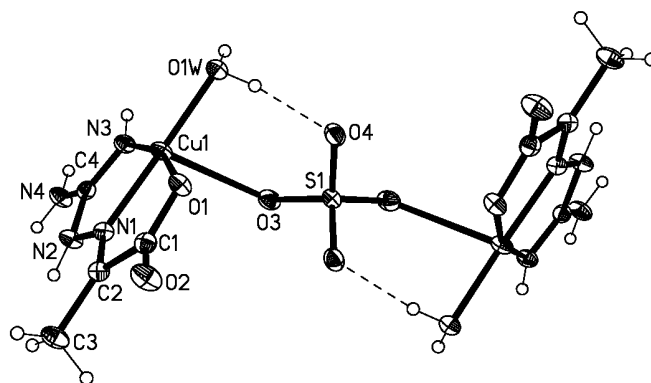


Fig. 2. Structura complexului $[Cu_2SO_4 (Hagpa)_2(H_2O)_2] \cdot DMSO$ – 2-(sulfato)-bis(aqua-(aminoguanizonei acidului piruvic))-cupru(II) dimetilsulfoxid, (DMSO nu este prezentat, pentru a simplifica desenul)

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2008 0089		
(22) Data depozit: 2008.03.27		
(51) : Int.Cl: <i>C07F 1/08</i> (2006.01) <i>C07C 281/16</i> (2006.01) <i>C07C 59/19</i> (2006.01) <i>C12N 1/14</i> (2006.01) <i>C12R 1/685</i> (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul : Complexul cuprului cu aminoguanazona acidului piruvic, care posedă proprietăți de stimulator al capacității biosintetice la microorganisme (71) Solicitantul : INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI BIOTEHNOLOGIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD Termeni caracteristici : aminoguanazona acid piruvic, stimulator, capacitate biosintetică a microorganismelor, cupru (II) аминокуазон пировиноградной кислоты, стимулятор, биосинтетическая активность микроорганизмов, медь (II)		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.		
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”) MD 1993-2008 EA 1996-2008 SU 1924-1994		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 356 G2 1995.12.31	1
A	MD 1987 G2 2002.08.31	1
A	MD 1748 G2 2001.09.30	1
A	MD 2836 G2 2005.08.31	1
A	MD 2833 G2 2005.08.31	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2008.05.22
Examinatorul		Colesnic Inesa

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele		(21) Nr depozit:	
Date de identificare ale documentelor citate în raport	Data publicării	Brevete paralele	Data publicării
1	2	3	4