



MD 2831 B1 2005.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2831**⁽¹³⁾ **B1**
(51) Int. Cl.: *C07C 311/16* (2006.01); *C07C 251/02* (2006.01);
C07D 307/71 (2006.01); *C07F 1/04* (2006.01);
C07D 1/06 (2006.01); *A61K 31/18, 31/345* (2006.01);
A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

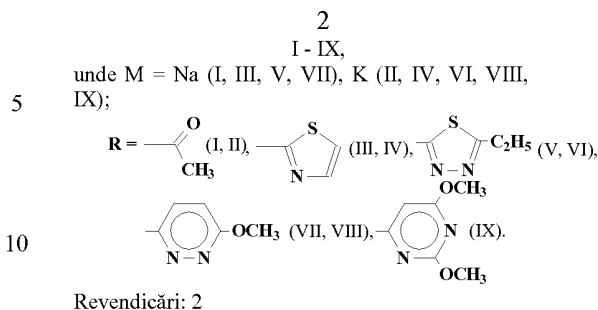
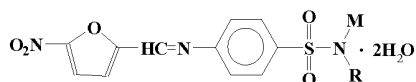
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2004 0001 (22) Data depozit: 2003.12.17	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.08.31, BOPI nr. 8/2005
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: PRISACARI Viorel, MD; ȚAPCOV Victor, MD; BURACEVA Svetlana, MD; SAMUSI Nina, MD; GULEA Aurelian, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD	

(54) Săruri de sodiu și de potasiu ale N-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamidelor

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimie, medicină și medicina veterinară, și anume la un grup nou de compuși organici, biologic activi, din clasa sulfanilamidelor, care sunt bine solubili în apă, au toxicitate joasă, manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme gram-pozitive și gram-negative și pot fi aplicați în calitate de preparate antimicrobiene.

Esența invenției constă în obținerea sărurilor de sodiu și potasiu ale N-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamidelor cu formula generală :



15

MD 2831 B1 2005.08.31

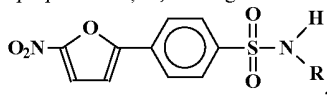
3

Descriere:

Invenția se referă la chimie, medicină și medicina veterinară, și anume la un grup nou de compuși organici, biologic activi, din clasa sulfanilamidelor, care sunt bine solubili în apă, au toxicitate joasă, manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme gram-pozitive și gram-negative și pot fi aplicați în calitate de preparate antimicrobiene.

Compușii revendicați, proprietățile lor și procedeul de obținere nu sunt descrise în literatură.

Sărurile revendicate se aseamănă după structură cu N-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamidele [1] (cea mai apropiată soluție și analogul structural), cu formula:

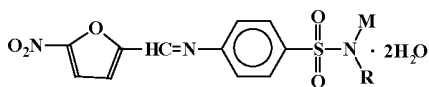


unde R sunt diferiți radicali alifatici sau aromatici.

Compușii dați manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative în limitele concentrațiilor 9,35...4000 μg/ml (de 1,1...428,0 ori mai înaltă decât a sulfonamidelor, folosite în medicină și în medicina veterinară). Însă ei nu găsesc aplicare în practică din cauza solubilității mici în apă și activității antimicrobiene relativ joase.

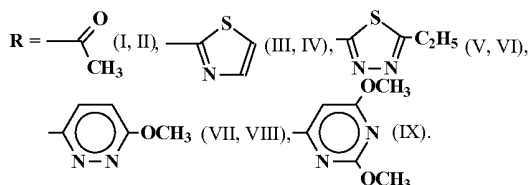
Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în lărgirea arsenalului de compuși noi cu activitate antimicrobiană înaltă care sunt solubili în apă.

Esența invenției constă în obținerea sărurilor de sodiu și potasiu cu N-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamide cu formula generală:



I – IX

unde M = Na (I, III, V, VII), K (II, IV, VI, VIII, IX);

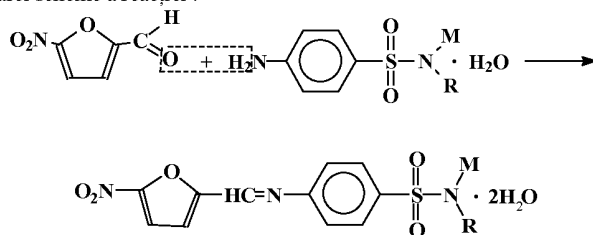


În afară de aceasta, acești compuși manifestă activitate antimicrobiană.

Rezultatul invenției constă în sinteza compușilor I-IX, care de 5...126 ori sunt mai solubili în apă decât cea mai apropiată soluție și în același timp majoritatea din ei manifestă activitate bacteriostatică, precum și bactericidă de 2...9 ori mai înaltă sau se găsesc la nivelul activității analogului lor structural.

Analiza comparativă a compușilor revendicați cu cea mai apropiată soluție demonstrează (tabelul 1) că ei se deosebesc numai prin aceea că în analogul structural atomul de hidrogen amidic este înlocuit cu ioni de sodiu și potasiu. Datorită acestor particularități, în sărurile I-IX se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Compușii revendicați se obțin prin reacția de condensare a 5-nitro-2-furaldehidei cu sărurile sodiului și potasiului cu sulfanilamide corespunzătoare, luate în raport molar 1 : 1 timp de 45...60 min conform următoarei scheme a reacției :

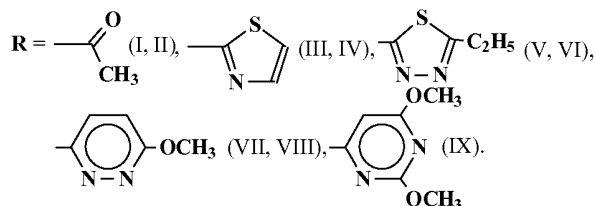


I – IX

MD 2831 B1 2005.08.31

4

unde M = Na (I, III, V, VII), K (II, IV, VI, VIII, IX);



5

Procedul de obținere a compușilor I-IX este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 51...65 % de la cel teoretic calculat. Ei sunt stabili în contact cu aerul, bine solubili în apă, alcooli alifatici, dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, puțin solubili în eter.

Exemplu de obținere a N-acetil-N-sodiu-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamidei(I)

La soluția etanolică fierbinte (50...55°C) de 10 mmol 4-aminobenzensulfacetamid-sodium monohidrat (albucid-natrium) în cantitate minimă de alcool se adaugă soluția, care conține 10 mmol de 5-nitro-2-furaldehidă în 15 ml C₂H₅OH. Amestecul reactant obținut, fiind agitat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se încălzește timp de 45 min. După aceasta soluția compusului I se lasă pentru cristalizare la temperatura camerei. Peste o zi din amestecul reactant se depune o substanță de culoare roșu întunecat, care se filtrează prin filtru de sticlă, se spală cu o cantitate mică de etanol, eter și se usucă în aer până la masă constantă.

După o metodă analoagă, folosind în calitate de substanțe inițiale hidrații sărurilor de sodiu și potasiu cu sulfanilamidele corespunzătoare (în cazul II – sulfacil, III-IV - norsulfazol, V – VI - etazol, VII – VIII - sulfapiridazin, IX – sulfadimetoxin) și 5-nitro-2-furaldehida, luate în raport molar 1 : 1 se sintetizează compușii II – IX. Randamentul lor, denumirile chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tabelele 2-5.

Determinarea activității antimicrobiene a compușilor revendicați I-IX a fost efectuată în mediu nutritiv lichid [bulion peptonat (pH 7,0) de 2 %] prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (Wood-46, Smith, 209-P), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus grupelor A și G*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (M-17), *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus vulgaris*. Dizolvarea substanțelor studiate în apă, cultivarea microorganismelor, obținerea soluției, determinarea dozei minime de inhibare (DMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda, descrisă în literatură.

Studierea toxicității compușilor I, III și VI s-a efectuat *in vivo* pe șobolani albi prin introducerea în stomac a soluției substanțelor în apă fiartă.

Rezultatele experimentale, obținute la studierea activității antimicrobiene a compușilor I – IX, sunt prezentate în tabelele 6 și 7, din care se vede că ei posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,98 ...4000 μg/ml față de bacteriile atât gram-pozitive, cât și gram-negative. Pentru comparație în aceleași tabele sunt prezentate datele antimicrobiene caracteristice analogilor lor structurali corespunzători. Aceste date demonstrează că compușii declarați, fiind de 5...126 ori mai solubili în apă decât cea mai apropiată soluție, în același timp au DMI și CMB de 2...9 ori mai joase sau se găsesc la nivelul analogilor lor structurali. Din tabelele 6 și 7 se vede că natura substituentului R în sărurile de sodiu și potasiu cu N-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamide influențează asupra activității antimicrobiene a substanței: ea în majoritatea cazurilor crește la înlocuirea radicalului alifatic (I) prin cel aromatic (II-IX). Cea mai înaltă activitate față de microorganismele studiate manifestă compușii I și III (ale lor DMI și CBM constituie 0,98...62,5 μg/ml față de bacteriile de genul *Staphylococcus* și *Streptococcus* și 250...4000 față de microorganismele gram-negative). Toxicitatea (LD₅₀) a acestor compuși constituie >2000 mg/kg (fac parte din clasa compușilor cu toxicitate mică). Proprietățile depistate ale acestor compuși prezintă interes pentru practica medicală și veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene.

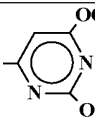
50

MD 2831 B1 2005.08.31

5

Tabelul 1

Analiza comparativă a compușilor I-IX cu cea mai apropiată soluție și analogii lor structurali corespunzători

R	Compușii revendicați de formula :			Cea mai apropiată soluție și analogul ei structural de formula :
	M	Desemnarea	Denumirea	Denumirea
	Na	I	N-Acetil-N-sodiu-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamid dihidrat	N-Acetil-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamid
	K	II	N-Acetil-N-potasiu-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamid dihidrat	
	Na	III	4-[(5-Nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-N-tiazol-2-il-N-sodiu-benzensulfonamid dihidrat	4-[(5-Nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-N-tiazol-2-il-benzensulfonamid
	K	IV	4-[(5-Nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-N-tiazol-2-il-N-potasiu-benzensulfonamid dihidrat	
	Na	V	N-(5-etil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-N-sodiu-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamid dihidrat	N-(5-etil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamid
	K	VI	N-(5-etil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-N-potasiu-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamid dihidrat	
	Na	VII	N-(6-Metoxi-piridazin-3-il)-N-sodiu-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamid dihidrat	N-(6-Metoxi-piridazin-3-il)-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamid
	K	VIII	N-(6-Metoxi-piridazin-3-il)-N-potasiu-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamid dihidrat	
	K	IX	N-(2,6-Dimetoxi-pirimidin-4-il)-N-potasiu-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamid dihidrat	N-(2,6-Dimetoxi-pirimidin-4-il)-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamid

MD 2831 B1 2005.08.31

6

Tabelul 2

Randamentul și rezultatele analizei elementale a compușilor I-IX

Compușul	Formula brută	Randamentul, %	Rezultatele analizei elementelor (determinat / calculat), %			
			C	H	N	S
I	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ NaO ₈ S	51	39,21 / 39,49	3,35 / 3,54	10,60 / 10,63	8,00 / 8,10
II	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ KO ₈ S	55	37,81 / 37,96	3,30 / 3,41	9,96 / 10,22	7,54 / 7,79
III	C ₁₄ H ₁₃ N ₄ NaO ₇ S ₂	59	38,69 / 38,53	3,11 / 2,98	12,65 / 12,84	14,45 / 14,68
IV	C ₁₄ H ₁₃ N ₄ KO ₇ S ₂	54	36,95 / 37,17	3,01 / 2,88	12,11 / 12,39	13,93 / 14,16
V	C ₁₅ H ₁₆ N ₅ NaO ₇ S ₂	59	38,48 / 38,71	3,18 / 3,44	14,80 / 15,05	13,49 / 13,76
VI	C ₁₅ H ₁₆ N ₅ KO ₇ S ₂	64	37,18 / 37,42	3,51 / 3,33	14,43 / 14,55	13,15 / 13,31
VII	C ₁₆ H ₁₆ N ₅ NaO ₈ S	63	41,51 / 41,65	3,59 / 3,47	15,41 / 15,18	6,75 / 6,94
VIII	C ₁₆ H ₁₆ N ₅ KO ₈ S	66	39,97 / 40,25	3,29 / 3,35	14,50 / 14,68	6,85 / 6,71
IX	C ₁₇ H ₁₈ N ₅ KO ₉ S	65	40,31 / 40,24	3,74 / 3,55	13,63 / 13,81	6,08 / 6,31

5

Tabelul 3

Frecvențele caracteristice (cm⁻¹) din spectrele IR ale compușilor I-IX

Compușul	v(C=N)	v _{as} (NO ₂)	v _{as} (SO ₂) v _s (SO ₂)	v(COC) furan.	δ(C-N)	v(C-N)	v(S-N)	δ(SO ₂)
I	1630	1525 1325	1340 1140	1245 1210	1180 1110	965 940	865	565
II	1625	1520 1325	1335 1145	1245 1215	1180 1110	960 940	860	560
III	1625 1615	1522 1320	1342 1142	1245 1210	1180 1110	960 940	862	560
IV	1620 1610	1520 1325	1340 1141	1240 1210	1180 1110	964 940	860	560
V	1624 1610	1525 1320	1345 1145	1242 1210	1182 1110	961 942	864	563
VI	1620 1608	1520 1322	1341 1140	1242 1210	1180 1110	960 940	861	561
VII	1627 1610	1525 1320	1338 1140	1240 1215	1181 1110	962 940	862	562
VIII	1625 1605	1522 1320	1335 1140	1240 1210	1180 1110	960 940	860	560
IX	1615 1605	1520 1318	1335 1140	1238 1210	1180 1110	965 940	863	560

Tabelul 4

10

Datele analizei termice a compușilor declarați

Compușul	Temperatura primului efect endotermic pe curba DTA, °C	Scăderea în masă		Parametrii cinetici ^{a)}		Temperatura de topire (cu începutul descompunerii), °C
		determinată / calculată, %	corespun-de eliminării	E*, kJ/mol	lg Z	
I	70	9,0 / 9,2	2H ₂ O	29,9	3,4	212 ... 215
II	70	8,5 / 8,8	2H ₂ O	34,1	3,6	218 ... 220
III	95	8,3 / 8,5	2H ₂ O	45,6	5,2	225 ... 228
IV	80	8,2 / 8,0	2H ₂ O	40,1	4,8	235 ... 237
V	85	8,0 / 7,7	2H ₂ O	42,3	5,0	209 ... 212
VI	75	7,3 / 7,5	2H ₂ O	35,2	3,7	221 ... 223
VII	90	7,7 / 7,8	2H ₂ O	44,1	5,1	215 ... 218
VIII	85	7,2 / 7,5	2H ₂ O	42,5	5,0	227 ... 230
IX	80	7,0 / 7,1	2H ₂ O	40,5	4,8	333 ... 335

Notă : a) E* - energia de activare a procesului topochimic de deshidratare, Z – factorul preexponențial al procesului.

MD 2831 B1 2005.08.31

7

Tabelul 5

Solubilitatea (S) comparativă în apă a compușilor I-IX și analogilor lor structurali (AS)

Compusul	Masa (g) maximă de substanță ce se poate dizolva în 100 g de apă la 20°C	S · 10 ⁻³ , mol/l
I	29,1	740
II	25,4	610
AS ^{I-II}	6,3	16
III	23,4	530
IV	20,5	440
AS ^{III-IV}	2,4	4,8
V	16,4	344
VI	15,1	312
AS ^{V-VI}	1,9	3,6
VII	13,4	291
VIII	12,6	264
AS ^{VII-VIII}	0,9	2,1
IX	9,8	190
AS ^{IX}	0,7	1,5

5

Tabelul 6

Doza minimă de inhibare (DMI) și concentrația bactericidă minimă (CBM) ale compușilor I-IX și analogilor lor structurali (AS)* față de test-microorganisme, μg/ml

Com- pusul	Tipul activi- tății	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Streptococcus grupei</i>		<i>Entero- coccus faecalis</i>	<i>Escheri- chia coli (M-17)</i>	<i>Pseudo- monas aerugi- nosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
		<i>Wood-46</i>	<i>209-P</i>	<i>A</i>	<i>G</i>				
I	DMI	31,2	31,2	0,98	0,98	1000	250	2000	500
	CBM	62,5	62,5	1,95	125	4000	2000	4000	1000
II	DMI	250	500	a*	a*	1000	1000	> 4000	a*
	CBM	500	500	a*	a*	> 4000	> 4000	> 4000	a*
AS ^{I-II}	DMI	300	75	a*	a*	a*	1000	1000	1000
	CBM	300	150	a*	a*	a*	1000	1000	1000
III	DMI	15,6	31,2	3,9	a*	250	250	500	250
	CBM	16,6	62,5	7,8	a*	2000	> 4000	1000	500
IV	DMI	250	500	a*	a*	2000	2000	> 4000	a*
	CBM	500	500	a*	a*	4000	> 4000	> 4000	a*
AS ^{III-IV}	DMI	18,7	75	a*	a*	a*	800	1000	1000
	CBM	18,7	150	a*	a*	a*	1400	1000	1000
V	DMI	1000	1000	500	500	a*	a*	a*	2000
	CBM	4000	2000	4000	4000	a*	a*	a*	2000
VI	DMI	250	250	125	125	2000	2000	> 4000	a*
	CBM	500	500	125	125	> 4000	> 4000	> 4000	a*
AS ^{V-VI}	DMI	18,7	75	a*	a*	a*	800	1000	1000
	CBM	37,5	150	a*	a*	a*	1000	1000	1000
VII	DMI	1000	1000	250	250	a*	a*	a*	4000
	CBM	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	a*	a*	a*	> 4000
VIII	DMI	500	1000	250	250	a*	a*	a*	2000
	CBM	> 4000	> 4000	4000	4000	a*	a*	a*	4000
AS ^{VII-VIII}	DMI	18,7	18,7	a*	a*	a*	2000	2000	1000
	CBM	18,7	37,5	a*	a*	a*	2000	2000	1000
IX	DMI	250	500	250	250	a*	a*	a*	2000
	CBM	4000	> 4000	4000	1000	a*	a*	a*	2000
AS ^{IX}	DMI	37,5	37,5	a*	a*	a*	2000	2000	1000
	CBM	75	75	a*	a*	a*	2000	4000	1000

MD 2831 B1 2005.08.31

8

- Notă : DMI și CBM analogilor structurali sunt luate din lucrarea [1]; a* – activitatea antimicrobiană față de aceste tulpini de microorganisme nu a fost studiată.

Tabelul 7

- 5 Doza minimă de inhibare (DMI, $\mu\text{g/ml}$), concentrația bactericidă minimă (CBM, $\mu\text{g/ml}$) și toxicitatea (LD_{50} , mg/kg) celor mai activi compuși revendicați față de un spectru mai larg de microorganisme

Tulpina microorganismului		Tipul activității	Compusul					
			I	*AS ^I	III	*AS ^{III}	VI	*AS ^{VI}
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Wood-46</i>	DMI	31,2	300	15,6	18,7	250	18,7
		CBM	62,5	300	15,6	18,7	500	37,5
	<i>Smith</i>	DMI	a	37,5	3,9	18,7	125	18,7
		CBM	a	75	7,8	18,7	250	18,7
	<i>209-P</i>	DMI	31,2	75	31,2	75	250	75
		CBM	62,5	150	62,5	150	500	150
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		DMI	31,2	300	31,2	18,7	250	18,7
		CBM	31,2	300	500	37,5	400	37,5
<i>Streptococcus grupeii</i>	<i>A</i>	DMI	0,98	a	3,9	a	125	a
		CBM	1,95	a	7,8	a	125	a
	<i>G</i>	DMI	0,98	a	a	a	125	a
		CBM	125	a	a	a	125	a
<i>Enterococcus faecalis</i>		DMI	1000	a	250	800	2000	a
		CBM	4000	a	2000	1400	>4000	a
<i>Escherichia coli</i>	<i>M-17</i>	DMI	250	1000	250	1000	2000	800
		CBM	2000	1000	>4000	1000	>4000	1000
<i>Salmonella typhimurium</i>		DMI	a	a	250	1000	2000	800
		CBM	a	a	4000	1000	>4000	800
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		DMI	500	1000	a	1000	1000	800
		CBM	2000	1000	a	1000	2000	800
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		DMI	2000	1000	500	1000	>4000	800
		CBM	4000	1000	1000	1000	>4000	800
<i>Proteus vulgaris</i>		DMI	500	1000	250	1000	a	800
		CBM	1000	1000	500	1000	a	800
LD ₅₀ ^c			>2000		>2000		>1500	

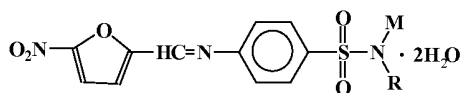
- 10 * Notă : DMI și CBM analogilor structurali sunt luate din lucrarea [1]; a) activitatea antimicrobiană față de aceste tulpini de microorganisme nu a fost studiată; c) stabilirea mai exactă a toxicității este imposibilă din cauza suprasaturării soluției ce face imposibilă trecerea ei prin acul seringii.

MD 2831 B1 2005.08.31

9

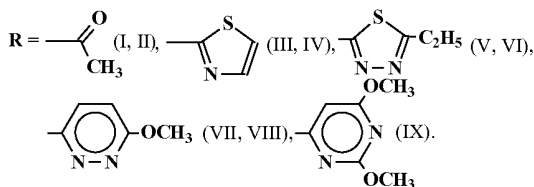
(57) Revendicări:

1. Săruri de sodiu și de potasiu ale N-4-[(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino]-benzensulfonamidelor cu formula generală:



5

I - IX,
unde M = Na (I, III, V, VII), K (II, IV, VI, VIII, IX);



10

2. Compușii I-IX conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** manifestă activitate antimicrobiană.

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 1105 C2 1998.11.30

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2004 0001		
(22) Data depozit: 2003.12.17		
(51) ⁷ : C 07 C 311/16, 251/02; C 07 D 307/71; C 07 F 1/04, 1/06; A 61 K 31/18, 31/345; A 61 P 31/04 Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Săruri de sodiu și de potasiu ale N-4-{(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino}-benzensulfonamidelor (71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : a) limba română: benzensulfonamidelor derivatives b) limba engleză: benzenessulphonamide derivatives		
I. Minimul de documente consultate (sistemul clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)		
Int. Cl. ⁷ C 07 C 311/16, 251/02; C 07 D 307/71; C 07 F 1/04, 1/06; A 61 K 31/18, 31/345; A 61 P 31/04 MD 1994-2004 baza de date EA 1995-2004 buletine oficiale SU 1970-2004 certificat de autor		
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)		
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)		
BD FIBS(RU) Oficial European de brevete(espacenet.com) SUA(www.osim.ro) CD-rom(Rusia, SUA)		
IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
	MD 1105 C2 30.11.1998	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau 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 divulgare		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2005.06.17
Examinatorul		EGOROVA Tamara

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
MD 1687 G2 EA 001919B1 GB 1136514	2002.03.31 2001.10.22 1968.12.11	US3551500 A1 CH483788 A5 CH 474492 A5 BE700913 A DE1287067 B1	
FR2287171	1976.05.07	US4070176 A1 GB1486497 A DE2544859 A1	
SU A1 1823438 SU1676448 A3 RU2096404 NZ520141	DCII 1991.09.07 1997.11.20 2003.11.28	EP1275641 A2 US6541471 B1 JP2003113156 A FR2827280 A1 EP1275641 A3 EP1424329 A1 WO03016285 A1 US2004242872 A1	
MXPA04001147	2004.07.08		
JP2000159690	2000.06.13		