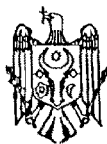




MD 4177 C1 2013.02.28

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4177** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int.Cl: *A61K 31/575* (2006.01)  
*A61K 31/58* (2006.01)  
*A61K 39/29* (2006.01)  
*A61K 39/39* (2006.01)  
*A61P 31/12* (2006.01)  
*C07H 15/24* (2006.01)  
*C07J 13/00* (2006.01)  
*C07J 71/00* (2006.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) Nr. depozit: a 2011 0006<br/>(22) Data depozit: 2011.01.14</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>(45) Data publicării hotărârii de<br/>acordare a brevetului:<br/>2012.07.31, BOPI nr. 2/2013</p> |
| <p>(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI<br/>SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD</p> <p>(72) Inventatori: SPANU Constantin, MD; ISAC Marina, MD; CHINTEA Pavel, MD; GURIEV<br/>Vladimir, MD; SPĂNU Igor, MD; ȘVEȚ Stepan, MD</p> <p>(73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI<br/>SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD</p> |                                                                                                     |

(54) Metodă de vaccinare contra hepatitei virale B a persoanelor  
imunocompromise

## (57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină și poate fi  
utilizată în profilaxia hepatitei virale B pentru  
sporirea eficacității vaccinării.

Metoda de vaccinare constă în aceea că  
concomitent cu vaccinul contra hepatitei virale  
B se administrează și un preparat adaptogen de  
origine vegetală cu substanța activă glicozida  
steroidică 3-O-{[ $\alpha$ -L-ramnopiranozil(1 $\rightarrow$ 3)]-  
[ $\beta$ -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 2)]- $\beta$ -D-glucopirano-  
zil}-[(25R)-furost-5-en,3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,26-triol]-26-O-  
 $\beta$ -D-glucopiranozidă (mestim), în pastile în

2  
5 doză de 50,0 mg, câte o pastilă dimineața cu 30  
min înainte de masă, timp de 30 zile, începând  
cu prima zi de administrare a vaccinului.

10 Rezultatul constă în intensificarea pro-  
cesului de imunogeneză exprimat printr-un  
titru semnificativ de anticorpi protectori, ce  
duce la reducerea la minimum a riscului de  
apariție a cazurilor de HVB la persoanele cu  
statut imun compromis și la reducerea numă-  
rului de persoane non-respondente la vaccin.

15 Revendicări: 1

MD 4177 C1 2013.02.28

## **(54) Method for vaccination against hepatitis B of persons with immunodeficiency**

### **(57) Abstract:**

1 The invention relates to medicine and can be used in the prevention of viral hepatitis B to increase the effectiveness of vaccination.

The method for vaccination consists in that simultaneously with hepatitis B vaccine is also administered an adaptogenic vegetal preparation with the active substance steroid glycoside 3-O- $\{[\alpha\text{-L-rhamnopyranosyl}(1\rightarrow3)]\text{-}[\beta\text{-D-glucopyranosyl}(1\rightarrow2)]\text{-}\beta\text{-D-glucopyranosyl}\}\text{-}[(25\text{R})\text{-furost-5-en,}3\beta,22\alpha,26\text{-triol}]\text{-}26\text{-O-}\beta\text{-D-glucopyranoside}$  (mestim), in tablets of

2 50 mg, one tablet in the morning 30 minutes before a meal, within 30 days, beginning with the first day of administration of the vaccine.

The result consists in intensifying the process of immunogenesis expressed in an increased titer of protective antibodies, which leads to a reduction in the risk of HBV infection to a minimum for persons with immunodeficiency and a reduction in the number of persons, non-respondent to the vaccine.

Claims: 1

## **(54) Метод вакцинации против гепатита В лиц с иммунодефицитом**

### **(57) Реферат:**

1 Изобретение относится к медицине и может быть использовано при профилактике вирусного гепатита В для повышения эффективности вакцинации.

Метод вакцинации заключается в том, что одновременно с вакциной против гепатита В принимают и адаптогенный препарат растительного происхождения с активным веществом стероидный гликозид 3-O- $\{[\alpha\text{-L-рамнопиранозил}(1\rightarrow3)]\text{-}[\beta\text{-D-глюкопиранозил}(1\rightarrow2)]\text{-}\beta\text{-D-глюкопиранозил}\}\text{-}[(25\text{R})\text{-фурост-5-ен,}3\beta,22\alpha,26\text{-триол}]\text{-}26\text{-O-}\beta\text{-D-глюко-$

2 пиранозид (местим), в таблетках по 50 мг, по одной таблетке утром за 30 минут до еды, в течении 30 дней, начиная с первого дня применения вакцины.

Результат заключается в интенсификации процесса иммуногенеза, выраженного в повышенном титре протекторных антител, что приводит к снижению риска заражения ВГБ к минимуму для лиц с иммунодефицитом и к снижению числа лиц, не отвечающих на вакцину.

П. формулы: 1

**Descriere:**

Invenția se referă la medicină și poate fi utilizată în profilaxia hepatitei virale B pentru sporirea eficacității vaccinării.

5 Hepatitele virale și sechelele lor includ hepatitele cronice (Hcr), cirozele hepatice (CH) și cancerul primar hepatic (CPH) care reprezintă o problemă social-medicală la nivel mondial. Vaccinarea persoanelor din contingentele de risc este cea mai efektivă măsură profilactică în combaterea și prevenirea HVB. Factorii care influențează răspunsul imun la vaccin sunt locul administrării vaccinului, genul, vârsta avansată, obezitatea, supresia și deficitul imun al diferitor patologii, în special de geneză infecțioasă.

10 Este cunoscută metoda de vaccinare contra hepatitei virale B cu utilizarea vaccinului standard Euvax-B [1]. Riscul infectării cu virusul HVB a persoanelor imunocompromise după vaccinare constituie 16,3%. Răspunsul imun după vaccinare contra hepatitei virale B alcătuiește 60...70%.

15 Metoda de vaccinare sus-menționată are dezavantajul că răspunsul imun după vaccinarea contra HVB a persoanelor imunocompromise în baza schemei standard constituie 60...70%. Aproximativ 30...40% de persoane sunt non-respondente la vaccinul contra HVB, ceea ce subliniază necesitatea stimulării răspunsului imun cu un imunomodulator.

20 Mai este cunoscută metoda de vaccinare (profilaxie a hepatitei virale B), care constă în administrarea concomitentă cu vaccinul a glicozidei steroidice Pacovirina obținută din tomate [2]. Răspunsul imun după vaccinare contra hepatitei virale B cu aplicarea preparatului imunomodulator Pacovirina a constituit 89,7%, iar valorile indicilor T-limfocitelor a constituit 1,6 (Th – 835 și Ta – 530).

25 Dezavantajul metodei date constă în faptul că la administrarea concomitentă a vaccinului contra hepatitei virale B și a imunomodulatorului Pacovirina 10,3% din persoanele vaccinate nu răspund la vaccin și pot face hepatita virală B.

30 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este sporirea eficacității imunizării contra HVB la persoanele cu statut imun compromis, supuse unui risc sporit de infectare cu VHB și reducerea numărului de persoane non-respondente la vaccin prin administrarea concomitentă a vaccinului contra HVB Euvax-B și a unui adaptogen de origine vegetală care manifestă preponderent activități de stimulare a procesului de imunogeneză.

35 Problema se soluționează prin aceea că în calitate de adaptogen (imunomodulator) se utilizează glicozida steroidică 3-O- $\{[\alpha\text{-L-ramnopirazonil}(1\rightarrow3)]\text{-}[\beta\text{-D-glucopiranozil}(1\rightarrow2)]\text{-}\beta\text{-D-glucopiranozil}\}\text{-}[(25\text{R})\text{-furost-5-en,3}\beta,22\alpha,26\text{-triol}]\text{-}26\text{-O-}\beta\text{-D-glucopiranozidă}$ , descrisă anterior sub denumirea mestim.

40 Glicozida propusă a fost obținută anterior prin extracție din semințe de vinete (P.K. Kintea, S.A. Shvets. Melongosides N, O and P: Steroidal saponins from seeds of solanum meloagena. Phytochemistry, vol. 24, no. 7, 1985, pp. 1567-1569.). Proprietățile imunomodulatoare ale glicozidei mestim nu au fost studiate.

45 Esența metodei de vaccinare constă în aceea că concomitent cu vaccinul contra hepatitei virale B se administrează și preparatul adaptogen (imunomodulator) de origine vegetală cu substanța activă - glicozida steroidică 3-O- $\{[\alpha\text{-L-ramnopirazonil}(1\rightarrow3)]\text{-}[\beta\text{-D-glucopiranozil}(1\rightarrow2)]\text{-}\beta\text{-D-glucopiranozil}\}\text{-}[(25\text{R})\text{-furost-5-en,3}\beta,22\alpha,26\text{-triol}]\text{-}26\text{-O-}\beta\text{-D-glucopiranozidă}$  (mestim), în pastile în doză de 50,0 mg, câte o pastilă diminează cu 30 min înainte de masă, timp de 30 zile, începând cu prima zi de administrare a vaccinului.

50 Rezultatul constă în intensificarea procesului de imunogeneză, exprimat printr-un titru semnificativ de anticorpi protectori, ce duce la reducerea la minimum a riscului de apariție a cazurilor de HVB la persoanele cu statut imun compromis și la reducerea numărului de persoane non-respondente la vaccin.

55 Utilizarea imunomodulatorului mestim la vaccinare prezintă următoarele avantaje: se intensifică procesul de imunogeneză la persoanele imunocompromise vaccinate contra hepatitei virale B exprimat prin majorarea semnificativă a titrului de anticorpi protectori. După aplicarea preparatului mestim în perioada vaccinării contra hepatitei virale B la 92% de persoane s-a evidențiat un răspuns imun cu un titru de anticorpi mai

mare de 251 UI/L, iar 8% de persoane imunocompromise nu au răspuns la vaccin, acest nivel fiind aproape de cel înregistrat în rândul persoanelor sănătoase.

Prin urmare, în scopul diminuării riscului de infectare cu virusul hepatitei B a persoanelor imunocompromise se recomandă folosirea pe perioada vaccinării contra HVB a preparatului imunomodulator mestim.

Întru evaluarea răspunsului imun la vaccinul contra HVB în dependență de administrarea preparatului mestim au fost selectate două loturi de femei de vârstă fertilă (între 19...29 ani) de la Colegiul pedagogic din or. Orhei cu deficit imun: experimental și martor. Astfel, în grupul experimental au fost selectate 40 femei de vârstă fertilă cu deficit imun, anti-HBs negative, iar în grupul martor a fost inclus același număr de femei anti-HBs negative.

Toate persoanele incluse în studiu au fost vaccinate contra HVB cu un vaccin recombinat Euvax-B, care constă din particule neinfecțioase de antigen de suprafață a VHB înalt purificate și adsorbite pe sare de aluminiu cu adjuvant, conservate cu timerosal, care corespunde cerințelor OMS pentru vaccinurile recombinat. Vaccinul a fost administrat intramuscular în mușchiul deltoid în doză de 2,0 mL (40 μg de AgHVs) conform schemei 0, 1, 2 și 12 luni, la persoanele cu imunodeficiență din contingentele cu risc înalt de infectare.

Pacienților din lotul experimental concomitent cu vaccinul li s-a administrat și preparatul mestim în doză de 50,0 mg în pastile, câte o pastilă pe zi, dimineața, cu 30 min înainte de dejun, timp de 30 zile, începând cu prima zi de administrare a vaccinului contra HVB.

La pacienții vaccinați contra hepatitei virale B, pe fondul aplicării preparatului mestim pentru stimularea răspunsului imun vaccinul contra HVB a avut o acțiune evident benefică în lotul experimental, comparativ cu lotul martor (tabel).

#### **Exemplu**

În tabel sunt prezentate rezultatele determinării răspunsului imun la femei de vârstă fertilă cu deficit imun. Lotul experimental a inclus femei de vârstă fertilă cu deficit imun vaccinate contra HVB cu administrarea mestim, iar lotul martor – femei de vârstă fertilă cu deficit imun, vaccinate în absența adaptogenului natural mestim.

Rezultatele investigațiilor demonstrează că ponderea anticorpilor specifici anti-HBs după vaccinarea completă contra HVB în lotul experimental constituie 94,1% în comparație cu 67,5% în lotul martor. De asemenea, este de menționat faptul că și nivelul titrului de anti-HBs, și valorile T-helper limfocitelor s-au dovedit a fi mai sporite în lotul experimental ( $p < 0,05$ ). Astfel, s-a constatat că în rezultatul administrării mestim în lotul experimental ponderea persoanelor, care au răspuns cu un titru de anti-HBs mai mare de 251 UI/L a constituit 92,1%, iar în lotul martor astfel de valori au fost înregistrate numai la 51,8% persoane vaccinate.

De menționat că a sporit esențial și valoarea indicelui T-helper limfocite de la  $403 \pm 138,9$  la  $654 \pm 279 \cdot 10^6$  celule/L, unde raportul CD4/CD8 a evoluat de la 0,6 la 1,0.

Astfel, s-a demonstrat sporirea eficacității imunizării prin stimularea răspunsului imun la vaccinul HVB, dacă se administrează concomitent cu vaccinul și imunostimulatorul mestim, care evident sporește titlul de anticorpi și reduce numărul de persoane imunorefractoare la vaccin contra hepatitei virale B Euvax-B în rândul femeilor de vârstă fertilă.

Așadar, vaccinarea contra HVB a femeilor de vârstă fertilă cu statut imun compromis cu administrarea concomitentă a glicozidei mestim semnificativ sporește eficacitatea imunizării, reducând la minimum riscul apariției de cazuri de HVB la categoria de femei menționată.

Tabel

5 Răspunsul imun după vaccinarea contra hepatitei virale B cu administrarea preparatului mestim

| Lotul                                               | Total persoane | Pozitive la anti-HBs | Titrul protector |               |           |
|-----------------------------------------------------|----------------|----------------------|------------------|---------------|-----------|
|                                                     |                | Total                | 10...50 UI/L     | 51...100 UI/L | >251 UI/L |
| experimental (vac-<br>cinul contra HVB +<br>mestim) | 40             | 38                   | -                | 3             | 35        |
| martor (vaccinul<br>contra HVB)                     | 40             | 27                   | 5                | 8             | 14        |

10

**(56) Referințe bibliografice citate în descriere:**

1. Euvax-B. Instrucțiune de utilizare a vaccinului contra hepatitei virale B, CNSP, Chișinău, 2005
2. MD 3121 G2 2006.08.31

**(57) Revendicări:**

Metodă de vaccinare contra hepatitei virale B care include administrarea concomitentă cu un vaccin contra hepatitei virale B și a unei glicozide steroidice în pastile în doză de 50,0 mg substanță activă, **caracterizată prin aceea** că în calitate de glicozidă steroidică se administrează 3-O- $\{[\alpha\text{-L-ramnopiranozil}(1\rightarrow3)]\text{-}[\beta\text{-D-glucopiranozil}(1\rightarrow2)]\text{-}\beta\text{-D-glucopiranozil}\}\text{-}[(25\text{R})\text{-furost-5-en,3}\beta,22\alpha,26\text{-triol}]\text{-}26\text{-O-}\beta\text{-D-glucopiranozidă}$ , câte o pastilă dimineața cu 30 min înainte de masă, timp de 30 zile, începând cu prima zi de administrare a vaccinului.

Șef Secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

LOZOVANU Maria

**RAPORT DE DOCUMENTARE**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| I. Datele de identificare a cererii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                  |
| (21) Nr. depozit: a 2011 0006                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | (32) Data de prioritate recunoscută: <b>N/A</b>  |
| (22) Data depozit: 2011.01.14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Raport de documentare internațională: <b>N/A</b> |
| (54) <b>Titlul: Metodă de vaccinare contra hepatitei virale B a persoanelor imunocompromise</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                  |
| (71) Solicitant: <b>CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                  |
| (51) (Int.Cl): <b>Int.Cl: A61K 31/575 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)</b><br><b>A61K 31/58 (2006.01) C07H 15/24 (2006.01)</b><br><b>A61K 39/29 (2006.01) C07J 13/00 (2006.01)</b><br><b>A61K 39/39 (2006.01) C07J 71/00 (2006.01)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |
| II. Condiții de unitate a invenției: <b>X satisface</b> <input type="checkbox"/> nu satisface<br>Note:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                  |
| III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere<br>Note: <b>X satisface</b> <input type="checkbox"/> nu satisface                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                  |
| IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici suplimentar la indicii de clasificare, ecuații de căutare reprezentative, după caz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                  |
| <b>MD - Intern « Documentare Invenții »</b> (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): mestim ; imuno ; trioizid ; glucozidă steroid ;<br><br><b>"Worldwide" (Espacenet; dacă nu este specificat – indicii IPC, KW in Title/ABS):</b><br>adjuvant*AND glycosid* AND immuno* ; adjuvant*AND steroid* AND immuno* ;<br>adjuvant*AND glycosid* AND a61k39 ;<br>vaccin* AND (c07j13 OR c07j71) ; vaccin* AND a61k31/575 ; vaccin* AND a61k31/58 ;<br>hepatit* AND a61k31/575 ; hepatit* AND a61k31/58 ; hepatit* AND a61k39<br>vaccin* AND hepatit* AND glycosid* ; hepatit* AND vaccin* AND immuno* AND a61k39/39 ;<br>furostene OR furost ;<br>c07j13 AND a61p31/12 ; c07j13 AND a61k39 ;<br>c07j71 AND a61p31/12 ; c07j71 AND (a61k39/29 OR a61k39/39) ;<br>c07h15/24 AND a61p31/12 ; c07h15/24 AND (a61k39/29 OR a61k39/39) ;<br><br><b>EA, CIS (Eapatis) :</b> (местим\KW); (гепатит*\KW) AND (стероидн*\KW);<br>(гепатит*\KW) AND (гликозид*\KW);<br>(гепатит*\KW) AND (вакцин*\KW); (вакцин*\KW) AND (гликозид*\KW); |                                                  |
| V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                  |

Scirus: (furosten\* AND immuno\*)

VI. Documente considerate a fi relevante

| Categoria* | Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente                                                                                                                                                                                                                            | Numărul revendicării vizate |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| A, D, C    | MD 3121 G2 2006.08.31                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1                           |
| A          | MD 2026 G2 2002.11.30                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1                           |
| A          | MD 1473 G2 2000.05.31                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1                           |
| A          | MD 1875 G2 2002.03.31                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1                           |
| A          | SU 1162817 A 1985.06.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                           |
| A          | RU 2311926 C2 2007.12.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1                           |
| A          | RU 2127605 C1 1999.03.20                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1                           |
| A          | UA 98631 C2 2010.02.25                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1                           |
| A          | WO 8809336 A1 1988.12.01                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1                           |
| A          | WO 9305789 A1 1993.04.01                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1                           |
| A          | WO 0197749 A2 2001.12.16                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1                           |
| A          | US 4189471 A 1980.02.19                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                           |
| A          | US 5846964 A 1998.12.08                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                           |
| A          | US 6905712 B2 2005.06.14                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1                           |
| A          | US 2010317637 A1 2010.01.06                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1                           |
| T          | US 2011218162 A1 2011.09.08                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1                           |
| A          | JP 2011001345 A 2011.01.06                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1                           |
| A          | TW 200808354 A 2008.02.16                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1                           |
| A          | Types of adjuvants, Plant derivatives. Patent Landscape on Adjuvants, Patent Lens DataBase of Cambia of independent non-profit Institute, (regăsit în Internet la 2012.05.14 url: <a href="http://www.patentlens.net/daisy/adjuvants/Introduction.html">http://www.patentlens.net/daisy/adjuvants/Introduction.html</a> 1). | 1                           |

**\* categoriile speciale ale documentelor citate:**

|                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> – document care definește stadiul anterior general                                                                                                                                                  | <b>T</b> – 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 |
| <b>X</b> – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur                    | <b>E</b> – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată                                                                                                                             |
| <b>Y</b> – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie | <b>D</b> – document menționat în descrierea cererii de brevet                                                                                                                                                                    |
| <b>O</b> - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice                                                                                                          | <b>C</b> – document considerat ca cea mai apropiată soluție                                                                                                                                                                      |

|                                                                                             |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| alte mijloace de divulgare                                                                  | <b>&amp;</b> – document, care face parte din aceeași familie de brevete |
| <b>P</b> - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate | <b>L</b> – document citat cu alte scopuri                               |
| Data finalizării documentării 2012.05.24                                                    |                                                                         |
| Examinator JOVMIR Tudor                                                                     |                                                                         |