

ROMÂNIA



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI

Brevet de invenție

Nr. 127733

Acordat în temeiul Legii nr.64/1991 privind brevetele de invenție, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr.541, din 08 august 2007.

Titular: DASS MOHAMMED MARWAN, BUCUREȘTI, B, RO

Titlul invenției: PRODUS DE ORIGINE NATURALĂ PENTRU TRATAMENT OFTALMIC ȘI PROCEDEU DE OBTINERE

Inventatori: DASS MOHAMMED MARWAN, BUCUREȘTI, B, RO; MOSCOVICI MIȘU, BUCUREȘTI, B, RO; CĂȘĂRICĂ ANGELA, BUCUREȘTI, B, RO; COSA ORTANSA, BUCUREȘTI, B, RO; NIȚĂ SULTANA, BUCUREȘTI, B, RO; RAȘIT IUKSEL, BUCUREȘTI, B, RO; DASS AHMAD, BUCUREȘTI, B, RO; PANTELĂ IRINA MINERVA, BUCUREȘTI, B, RO; CRETU ALEXANDRA, VOLUNTARI, IF, RO; DASS MARWA, BUCUREȘTI, B, RO; DASS ARIJ, BUCUREȘTI, B, RO; DASS MOROUJ, BUCUREȘTI, B, RO; GHERA DANIELA MARIANA, BUCUREȘTI, B, RO; DASS NOUR, BUCUREȘTI, B, RO; BOGHIU ANASTASIA, BUCUREȘTI, B, RO

Descrierea invenției, revendicările și desenele la care se face referință în acestea, fac parte integrantă din prezentul brevet de invenție.

Durata brevetului de invenție este de 20 ani, cu începere de la data de 13.01.2011, cu condiția plății taxelor anuale de menținere în vigoare a brevetului.

Confirm cele de mai sus prin
semnarea și aplicarea sigiliului

Director General

București, Data eliberării 28.03.2014





(11) **RO 127733 B1**

(51) **Int.Cl.**

A61P 27/02 (2006.01),

A61K 36/06 (2006.01),

A61K 38/05 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00011**

(22) Data de depozit: **13.01.2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.03.2014** BOPI nr. 3/2014

(66) Prioritate internă:

15.12.2010 RO a 2010 01351;

10.01.2011 RO a 2011 00006

(41) Data publicării cererii:

30.08.2012

BOPI nr. 8/2012

(73) Titular:

• **DASS MOHAMMED MARWAN,**
STR.FOIȘORULUI NR.1, BL.V 51, AP.129,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:

• **DASS MOHAMMED MARWAN,**
STR.FOIȘORULUI NR.1, BL.V 51, AP.129,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
• **MOSCOVICI MIȘU,** STR.JEAN STERIADI
NR.7, BL.I 22, SC.B, ET.2, AP.16,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
• **CĂȘĂRICĂ ANGELA,**
STR.POPA STOICA DIN FÂRCAȘ NR.19,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
• **COSA ORTANSA,**
STR.ALEXANDRU MORUZZI NR.9, BL.V 54
B, SC.3, ET.3, AP.39, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• **NIȚĂ SULTANA,** STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR. 21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,
RO;
• **RAȘIT IUKSEL,** BD.DINICU GOLESCU
NR.37, BL.4, SC.B, ET.1, AP.40, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
• **DASS AHMAD,** STR.FOIȘORULUI NR.1,
BL.V 51, AP.129, SECTOR 3, BUCUREȘTI,
B, RO;
• **PANTELI IRINA MINERVA,**
STR.SPĂTARUL NICOLAE MILESCU
NR.46-48, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
• **CREȚU ALEXANDRA,**
STR.DAVID CONSTANTIN NR.6,
VOLUNTARI, IF, RO;
• **DASS MARWA,** STR.FOIȘORULUI NR.1,
BL.V 51, AP.129, SECTOR 3, BUCUREȘTI,
B, RO;
• **DASS ARIJ,** STR.FOIȘORULUI NR.1, BL.V
51, AP.129, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;

• **DASS MOROUJ,** STR.FOIȘORULUI NR.1,
BL.V 51, AP.129, SECTOR 3, BUCUREȘTI,
B, RO;

• **GHERA DANIELA MARIANA,**
STR.ION BREZOIANU NR.18, ET.2, AP.5,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;

• **DASS NOUR,** STR.FOIȘORULUI NR.1,
BL.V 51, AP.129, SECTOR 3, BUCUREȘTI,
B, RO;

• **BOGHIU ANASTASIA,** STR.BĂLȚIȚA
NR.3, BL.B 19, SC.3, AP.69, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO

(74) Mandatar:

CABINET INDIVIDUAL
ANDRONACHE PAUL, STR. SIBIU NR.14,
BL.E21, ET.6, AP.35, SECTOR 6,
BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:

WO 95/10294 A1; VARD A KAGAN-ZUR,
NURIT ROTH-BEJERANO,
"DESERT TRUFFLES", VOL.1: 3
SPECIAL ISSUE-TRUFFLES 2008,
LIFE SCIENCES DEPARTMENT,
BEN-GURION UNIVERSITY, BEER-SHEVA,
ISRAEL, P.33, CAP. "NUTRITIONAL
VALUE"; ELINOAR SHAVIT, TOM VOLK,
"TERFEZIA AND TIRMANIA, DESERT
TRUFFLES, DELICACIES IN THE SAND OR
MANNA FROM HEAVEN?", TOM VOLK'S
FUNGUS OF THE MONTH FOR JANUARY
2007, [http://botit.botany.wisc.edu/](http://botit.botany.wisc.edu/toms_fungi/jan2007)
toms_fungi/jan2007, PP.5-6; S.JANAKAT,
M.NASSAR, "HEPATOPROTECTIVE
ACTIVITY OF DESERT TRUFFLE
(TERFEZIA CLAVERYI) IN COMPARISON
WITH THE EFFECT OF NIGELLA SATIVA
IN THE RAT", DEPARTMENT OF
NUTRITION AND FOOD TECHNOLOGY,
JORDAN UNIVERSITY OF SCIENCE AND
TECHNOLOGY, IRBID, JORDAN,
PAKISTAN JOURNAL OF NUTRITION 9 (1);
PP. 52-56, 2010.

(54) **PRODUS DE ORIGINE NATURALĂ PENTRU TRATAMENT
OFTALMIC ȘI PROCEDEU DE OBTINERE**

Examinator: ing. TEODORESCU DANIELA



Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și
motivată, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de
invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii
hotărârii de acordare a acesteia

RO 127733 B1

1 Invenția se referă la un produs natural pentru tratamentul unor afecțiuni oftalmologice
și la procedeul de obținere a acestuia.

3 Se cunosc numeroase afecțiuni oftalmologice ce lezează corneea: ulcerul corneean,
keratite (infecții de diferite origini, în special virale sau microbiene). Alte leziuni se datorează
5 abraziunii provocate de corpi străini sau șocuri mecanice. Pe plan mondial, afecțiunile corneei
urmează imediat cataractei între factorii determinanți ai orbirii [1-6].

7 Pentru tratamentul afecțiunilor menționate mai sus, se utilizează antibiotice sau antivi-
rale, atât local cât și sistemic. Numeroase preparate dintre acestea pot determina reacții
9 adverse sau alergice, cu consecințe neplăcute sau chiar grave. De asemenea, vindecarea
poate fi însoțită de efecte proliferative, lăsând cicatrice supărătoare, afectând vederea.

11 Glaucoamele sunt un grup de boli ale ochiului caracterizate prin afectarea progresivă
a nervului optic și câmpului vizual, datorate creșterii presiunii intraoculare, reprezentând la nivel
13 mondial, a treia cauză de orbire.

15 Medicația antiglaucomatoasă cuprinde agenți topici (analogi de prostaglandine, β -blo-
cante), cât și medicamente sistemice. Administrarea acestora poate fi limitată de reacții alergice
sau efecte adverse, unele serioase, ca de exemplu tulburări cardiace sau la nivelul sistemului
17 nervos central.

19 Din cererile de brevet **CN 101579488 (A)** și **CN 101647913 (A)**, se cunosc medicamente
chinezesti de origine naturală, pe baze tradiționale, pentru tratamentul unor afecțiuni oftalmo-
logice.

21 Cererea de brevet **CN 101579488 (A)** se referă la un medicament pentru tratarea
cataractei și a glaucomului, preparat cu 8 ingrediente naturale, dintre care 5 sunt de origine
23 vegetală.

25 În cererea de brevet **CN 101647913 (A)**, se revendică un procedeu de preparare a unui
medicament pentru tratamentul cataractei senile și cheratitei virale din 12 specii vegetale,
prezentându-se date statistice promițătoare privind îmbunătățirea vederii bolnavilor.

27 Din texte religioase islamice și din medicina populară în Orientul Mijlociu, se cunoaște
utilizarea sucului obținut din trufe de deșert în tratamentul unor boli infecțioase ale ochiului.

29 În general, trufele sunt larg utilizate în alimentație, având un conținut ridicat de proteine
și grăsimi, alte substanțe nutritive fiind carbohidrați, aminoacizi și vitamine (în special
31 vitamina C).

33 Există însă puține publicații științifice care au identificat peptide antimicrobiene în extrac-
tele din aceste trufe, fără a demonstra însă o acțiune terapeutică.

35 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția este realizarea unui produs de origine natu-
rală de uz terapeutic foarte activ în afecțiuni oculare ale corneei și moderat activ în glaucom,
printr-un procedeu cu faze și parametri prestabiliți. Sursa vegetală de obținere constă în trufe
37 brune de deșert ale fungilor din genul *Terfezia*.

39 Produsul conform invenției este constituit dintr-un extract apos din trufe brune de deșert
din genul *Terfezia* cu o concentrație de 13...17%(g/v) substanță uscată, conținând
%(g/v): 3,0...5,5% proteine, 0,1...0,2% aminoacizi, 0,4...0,6% carbohidrați, exprimați în glucoză,
41 la care sunt adăugate 0,01% clorură de benzalconiu pentru conservare, 0,6% clorură de sodiu
pentru izotonizare, până la 100% apă demineralizată. Produsul este steril, pentru administrare
43 oftalmică sub formă de colir.

Procedeul de obținere a produsului conform invenției constă în aceea că:

45 Trufele proaspete sau congelate se extrag în apă demineralizată la o temperatură de
4°C în raport de 2-3:1 (v/g), extractul se separă prin filtrare pe strat de adjuvant din celită sau
47 prin centrifugare și se supune purificării prin ultrafiltrare pe membrane cu limită de excludere
de 10 kDa. Permeatul obținut se concentrează sub vacuum la 1/6-1/9 (v/v), se adaugă
49 0,01% (g/v) clorură de benzalconiu și 0,6 % (g/v) clorură de sodiu, după care se filtrează steril
și se obține astfel un colir care se repartizează în flacoane sterile de 5...10 ml.

Ava
naturală din
glaucom, lip
de toxicitat

Se

Exe

timp de 4
demineraliz

Dup

de adjuvan
(metoda L

Ext

membrane
(PLCGC-

ralizată, pe

în proteine
proteic). F

la un volu

So

de colir pr
față de sc

filtru steri

10 ml.

C

înalță per
tnetrie at

D

Hitachi L

C

graf LC/M
pană la 4

A

DRC-e P
în calitat

Zincul, c

limitele a

Î

în metal

Conținut
Proteine
polipept
între 30
Aminoac
din care
- Alanin

Avantajele invenției constau în principal în aceea că: se obține un produs de origine naturală dintr-o singură sursă vegetală, foarte activ în afecțiunile corneei și moderat activ în glaucom, lipsit de efect proliferativ, regenerarea având loc fără a lăsa cicatrice; produsul e lipsit de toxicitate și neiritant.

Se prezintă în continuare două exemple de realizare a invenției:

Exemplul 1. O cantitate de 2 kg trufe brune de deșert (din genul *Terfezia*), congelate timp de 4 luni la o temperatură de -17...-19°C, se supune extracției prin agitare cu 4 L apă demineralizată, timp de 24 h.

După extracție, se separă faza solidă prin filtrare sub vid, pe pâlnie Buchner, prin strat de adjuvant de filtrare (celită). Rezultă 3370 ml filtrat (extract apos) cu o concentrație în proteine (metoda Lowry) de 6,7 mg/ml.

Extractul se purifică de proteinele balast prin ultrafiltrare pe un modul cu o casetă de membrane de celuloză având limita de excludere de 10 kDa și o suprafață de filtrare de 0,5 m² (PLCGC- Pellicon, Millipore), cu recircularea retentatului și adăugare în final de apă demineralizată, pentru recuperarea produsului activ. Se obțin 3250 ml permeat (filtrat) cu o concentrație în proteine de 5,5 mg/ml, reprezentând fracția activă și 150 ml retentat cu 17,4 mg/ml (balast proteic). Filtratul se concentrează într-un rotavapor, sub vid (temperatura maximă 37°C) până la un volum de 450 ml.

Soluția activă rezultată astfel are 35,8 mg proteină/ml. Aceasta se formulează sub formă de colir prin adăugare la 100 ml soluție a 0,5 ml clorură de benزالconiu 2% (g/v)-0,01% (g/v) față de soluția activă și 0,6 g NaCl - 0,6% (g/v), după care se filtrează în condiții aseptice pe filtru steril cu membrană de 0,22 μm și se repartizează în flacoane sterile cu picător de 5 și 10 ml.

Caracterizarea fizico-chimică a produsului s-a efectuat prin cromatografie de lichide de înaltă performanță HPLC-DAD, cuplată cu spectrometrie de masă (HPLC-MS-MS) și spectrometrie atomică de emisie (ICP-MS).

Determinarea HPLC (coloană Kromasil 100-5CB, două faze mobile, cromatograf Merck-Hitachi Lachrom) a evidențiat un complex de proteine (polipeptide).

Cromatogramele HPLC-MS-MS (coloană Zorbax-SB-C18, două faze mobile, cromatograf LC/MS Triplu Quad Agilent) au prezentat o masă moleculară a componentelor proteici de până la 420 Da.

Analiza spectrometrică de emisie atomică în plasmă cuplată inductiv (ICP-MS Elan DRC-e Perkin Elmer) și de absorbție atomică (Analyst 800, Perkin Elmer) a evidențiat prezența în calitate de macro- și microelemente a metalelor Na, K, Mg, Fe, Zn, Cu, Cr, Cd, As, Se, Pb. Zincul, cromul și seleniul pot fi utile acțiunii terapeutice, iar metalele toxice (Cd, As, Pb) sunt în limitele admise de Farmacopeea Europeană, ed. 6.

În tabelele următoare, se prezintă compoziția chimică a produsului obținut și conținutul în metale al acestuia.

Tabelul 1

Compoziția chimică a produsului

Compoziție	Concentrații, %(g/v)
Conținut în substanță uscată	14,996
Proteine totale, reprezentate de polipeptide cu masa cuprinsă între 300 și 420 Da	3,4673
Aminoacizi, din care	0,17
- Alanina	0,067

Tabelul 1 (continuare)

Compoziție	Concentrații, %(g/v)
- Serina	0,033
- Prolina	0,045
- Metionina	0,005
Tirozina	0,021
Carbohidrați, exprimați în glucoză	0,499
Minerale (reziduu la calcinare)	1,61

Tabelul 2

Conținutul în metale al produsului

Tipul de element	Conținut	
	ppm (μg/g)	mg/100 g
Sodiu	1435,5	143,50
Potasiu	4497,4	449,74
Magneziu	179,5800	17,9580
Crom	0,3379	0,0338
Fier	11,0600	1,1000
Cupru	0,4756	0,0476
Zinc	7,5723	0,7572
Mangan	11,53	1,1530
Cobalt	7,0371	0,7037
Arsen	0,0321	0,0032
Seleniu	< 0,0010	< 0,0001
Cadmium	0,0323	0,00323
Plumb	< 0,0010	< 0,0001

Exemplul 2. Se procedează ca în exemplul 1, cu diferența că materia primă de extracție o constituie trufe proaspete, extrase cu apă demineralizată în raport de 3:1 (g/v), iar extractul se separă prin centrifugare la 7000...8000 rpm. Din 2 kg de trufe proaspete, se obțin 4580 ml extract cu 5,1 mg proteină/ml, care se prelucrează în continuare ca în exemplul 1.

Produsul a prezentat activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 și *Escherichia coli* ATCC 25922.

În tabelele următoare se exemplifică acest efect.

Tabelul 3

*Determinarea activității antimicrobiene la diferite diluții ale produsului
(mediu bulion simplu pentru bacterii, pH 7,4)*

Diluție %(v/v)	Microorganism	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 2592	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
50	activ	activ
25	activ	activ
12,5	activ	activ
6,2	activ	activ
3,1	inactiv	inactiv

Determinarea comparativă a activității antimicrobiene față de *Staphylococcus aureus*
ATCC 2592 (mediu TSA Agar, tampon pH 6, pH final 7,4)

Probă	Zonă de inhibiție (medie) mm
Produs conform invenției	25,5
Soluție cefalexină	
10 µg/mL	13,8
20 µg/mL	17,1

Testul de toxicitate după doză unică a fost realizat pe șoareci NMRI, prin administrare în doză unică pe cale orală, prin gavaj intragastric.

Volumul de probă maxim administrat a fost de 25 ml/kgc. Animalele au fost supravegheate și observate până la finalul perioadei de 14 zile.

Produsul, administrat la șoareci pe cale orală, nu induce fenomene toxice în cazul administrării acestui volum maxim pentru calea orală.

Testarea toleranței locale oculare a produsului s-a efectuat în două faze, în administrare unică și repetată, pe iepuri New Zealand.

Pentru testarea toleranței în administrare unică, proba test a fost administrată unic prin instilarea unei picături (0,02 ml) în sacul conjunctival cu o perioadă de observație de 72 h. Pentru testarea toleranței în administrare repetată, proba a fost instilată zilnic timp de 28 de zile în sacul conjunctival, cu o perioadă de urmărire de încă două săptămâni de la încetarea aplicării probei. Conform evaluării oculare Draize, produsul a prezentat caracter "Neiritant" ca urmare a testării toleranței locale oculare în administrarea unică, respectiv, "Practic Neiritant" în urma testării în administrare repetată, 28 de zile.

S-a efectuat un studiu clinic în cadrul Facultății de Medicină Veterinară București, care a cuprins un număr de 16 cazuri (7 pisici și 9 câini) diagnosticate cu glaucom secundar (distopiilor cristalinului, tumorilor de corp ciliar) și cheratite de diverse etiologii (superficială cronică, eozinofilică, proliferativă secundară cicatrizării, sechestrului cornean).

Diagnosticul cazurilor cu glaucom secundar luxației anterioare de cristalin s-a stabilit prin examen clinic oftalmologic, oftalmoscopic, tonometrie și ecografie oculară. Presiunea intraoculară (PIO) a fost măsurată cu Tono Vet la 2 h, la 6 h și la 24 h de la administrarea colirului.

Diagnosticul cazurilor de cheratită s-a efectuat prin testul lămpii cu fantă și utilizarea coloranților (fluoresceină).

Tratamentul a constat în administrarea a 1-2 picături de 3 ori pe zi, timp de 14 zile, pentru toate afecțiunile luate în studiu.

În cazurile de glaucom secundar distopiilor cristalinului, colirul a prezentat o acțiune moderată de scădere a PIO și lipsa acțiunii hipotensoare în glaucomul secundar tumorilor de corp ciliar.

În cazurile de cheratită superficială cronică (a câinelui) și cheratită eozinofilică (a pisicii), s-a constatat o importantă acțiune de reducere a proliferării conjunctive și a neovascularizației corneene.

Revendicări

1. Produs de origine naturală pentru tratament oftalmic, activ în afecțiuni ale corneei și moderat activ în glaucom, **caracterizat prin aceea că** este constituit dintr-un extract apos din trufe brune de deșert din genul *Terfezia*, cu o concentrație de 13... 17% (g/v) ca substanță uscată, conținând % (g/v): 3,0...5,5% proteine, 0,1...0,2% aminoacizi, 0,4...0,6% carbohidrați, 0,01% clorură de benalconiu, cu efect de conservant, 0,6% clorură de sodiu, cu efect de izotonizant, până la 100% apă demineralizată, sterilă, pentru administrare oftalmică sub formă de colir.

2. Procedeu de obținere a unui produs pentru tratament oftalmic, definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** trufe brune de deșert ale fungilor din genul *Terfezia*, proaspete sau congelate, se extrag cu apă demineralizată, în raport de 2...3:1 (g/v) la o temperatură de 4°C, extractul se separă prin filtrare pe strat de adjuvant de celită sau prin centrifugare și se purifică apoi prin ultrafiltrare pe membrane cu limită de excludere 10 kDa; permeatul obținut se concentrează sub vacuum la un raport 1/6...1/9 (v/v), se adaugă 0,01% (g/v) clorură de benalconiu și 0,6% (g/v) clorură de sodiu, obținându-se astfel un colir ce se repartizează în flacoane sterile de 5...10 ml.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
 Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
 sub comanda nr. 162/2014

**Extras din legea nr.64/1991 privind brevetele de invenție,
republicată în Monitorul Oficial al României,
Partea I, nr. 541, din 8 august 2007**

ART. 30 (1) Brevetul de invenție este eliberat de directorul general al OSIM, în temeiul hotărârii de acordare a acestuia. Pentru brevetul european OSIM certifică validitatea brevetului în România, conform legii.

(2) Data eliberării brevetului de invenție este data la care mențiunea hotărârii de acordare este publicată în Buletinul Oficial de Proprietate Industrială.

(3) Brevetele se înscriu în Registrul național al brevetelor de invenție.

ART. 32 (1) Brevetul de invenție conferă titularului său un drept exclusiv de exploatare a invenției pe întreaga sa durată.

(2) Este interzisă efectuarea fără consimțământul titularului a următoarelor acte:

a) fabricarea, folosirea, oferirea spre vânzare, vânzarea sau importul în vederea folosirii, oferirii spre vânzare ori vânzării, în cazul în care obiectul brevetului este un produs;

b) utilizarea procedurii, precum și folosirea, oferirea spre vânzare, vânzarea sau importul în aceste scopuri al produsului obținut direct prin procedura brevetat, în cazul în care obiectul brevetului este un procedeu.

ART. 34 (1) Nu constituie încălcarea drepturilor prevăzute la art.32 și 33.

a) folosirea invențiilor în construcția și în funcționarea vehiculelor terestre, aeriene, precum și la bordul navelor sau la dispozitivele pentru funcționarea acestora, aparținând statelor membre ale tratatelor și convențiilor internaționale privind invențiile, la care România este parte, când aceste vehicule sau nave pătrund pe teritoriul României, temporar sau accidental, cu condiția ca această folosire să se facă exclusiv pentru nevoile vehiculelor sau navelor;

b) efectuarea oricăruia dintre actele prevăzute la art.32 alin.(2) de către o persoană care a aplicat obiectul brevetului de invenție sau cel al cererii de brevet, așa cum a fost publicată, ori a luat măsuri efective și serioase în vederea producerii sau folosirii lui cu bună-credință pe teritoriul României, independent de titularul acesteia, cât și înainte de constituirea unui depozit național reglementar privind invenția sau înainte de data la care curge termenul de prioritate recunoscută; în acest caz invenția poate fi folosită în continuare de acea persoană, în volumul existent la data de depozit sau a priorității recunoscute, și dreptul de folosire nu poate fi transmis decât cu patrimoniul persoanei ori cu o fracțiune din patrimoniul afectat exploatarea invenției;

c) efectuarea oricăruia dintre actele prevăzute la art.32 alin.(2) exclusiv în cadru privat și în scop

necomercial; producerea sau, după caz, folosirea invenției exclusiv în cadru privat și în scop necomercial;

d) comercializarea sau oferirea spre vânzare pe teritoriul Uniunii Europene a acelor exemplare de produs, obiect al invenției, care au fost vândute anterior de titularul de brevet ori cu acordul său expres;

e) folosirea în scopuri experimentale, exclusiv cu caracter necomercial, a obiectului invenției brevetate;

f) folosirea cu bună-credință sau luarea măsurilor efective și serioase de folosire a invenției de către terți în intervalul de timp dintre decăderea din drepturi a titularului de brevet și revalidarea brevetului. În acest caz invenția poate fi folosită în continuare de acea persoană, în volumul existent la data publicării mențiunii revalidării, și dreptul la folosire nu poate fi transmis decât cu patrimoniul persoanei care utilizează invenția ori cu o fracțiune din patrimoniul care este afectat exploatarea invenției;

g) exploatarea de către terți a invenției sau a unei părți a acesteia la a cărei protecție s-a renunțat.

(2) Orice persoană care, cu bună-credință, folosește invenția sau a făcut pregătiri efective și serioase de folosire a invenției, fără ca această folosire să constituie o încălcare a cererii de brevet sau a brevetului european în traducerea inițială, poate, după ce traducerea corectată are efect, să continue folosirea invenției în întreprinderea sa ori pentru necesitățile acesteia, fără plată și fără să depășească volumul existent la data la care traducerea inițială a avut efect.

ART. 43 (1) Procedurile efectuate de OSIM privind cererile de brevet de invenție și brevetele de invenție prevăzute de prezenta lege și de regulamentul de aplicare a acesteia sunt supuse taxelor, în cuantumurile și la termenele stabilite de lege.

(2) Pe întreaga durată de valabilitate a brevetului de invenție titularul datorează anual taxe de menținere în vigoare a brevetului.

(3) Neplata acestor taxe atrage decăderea titularului din drepturile decurgând din brevet. Decăderea titularului din drepturi se înregistrează în Registrul național al brevetelor de invenție și se publică în Buletinul Oficial de Proprietate Industrială. Taxele de menținere în vigoare pot fi plătite și anticipat, în condițiile prevăzute de regulamentul de aplicare a prezentei legi, pentru o perioadă care nu poate depăși 4 ani.

(4) Taxele datorate de persoane fizice sau juridice străine se plătesc în valută, în contul OSIM.