

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391697** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.10.30

(22) Дата подачи заявки
2023.06.15

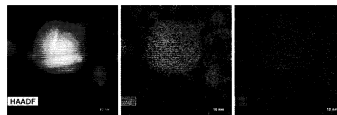
(51) Int. Cl. *A61K 33/38* (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61L 2/22 (2006.01)
A61L 2/23 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
B01J 8/00 (2006.01)
B01F 23/40 (2022.01)

(54) **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ**

(96) **2023000104 (RU) 2023.06.15**

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
**КРУТЯКОВ ЮРИЙ АНДРЕЕВИЧ;
КУДРИНСКИЙ АЛЕКСЕЙ
АЛЕКСАНДРОВИЧ (RU)**

(57) Изобретение относится к антибактериальным препаратам широкого спектра действия для применения в медицине, ветеринарии и растениеводстве, а также в составе дезинфицирующих и косметических препаратов, лакокрасочных и прочих покрытий. Антибактериальный препарат включает наноразмерные частицы, включающие одновременно серебро и галоген, выбранный из группы, включающей хлор или бром, и по крайней мере одно катионное поверхностно-активное вещество из класса четвертичных аммонийных солей (ЧАС). Способ получения антибактериального препарата, в котором при интенсивном перемешивании смешивают растворы соли серебра, восстановителя и по крайней мере одного катионного поверхностно-активного вещества, после смешения реакцию смесь при перемешивании окисляют в кислородсодержащей атмосфере.



Темнопольное (HAADF) ПРЭМ изображение и карты распределения элементов в области наноразмерной частицы образца антибактериального препарата на углеродной пленке после нонно-плазменной очистки.

**202391697
A1**

**202391697
A1**

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

Область техники

Изобретение относится к антибактериальным препаратам широкого спектра действия для применения в медицине, ветеринарии и растениеводстве, а также в составе дезинфицирующих и косметических препаратов, лакокрасочных и прочих покрытий.

Уровень техники

Известно, что катионные поверхностно-активные вещества на основе четвертичных аммониевых солей (ЧАС) находят применение в медицине в качестве антисептических и дезинфицирующих средств.

Из патента РФ № 2188005 известен состав для антисептической обработки кожи рук и операционного поля, включающий антимикробное средство мирамистин в фармацевтическом разбавителе спирте или воде очищенной.

Из патента РФ № 2263708 известно дезинфицирующее моющее средство, содержащее дезинфицирующий агент, представляющий смесь катамина АБ с полисептом, неионогенное поверхностно-активное вещество – неонол, пихтовое масло, краситель и воду, отличающееся тем, что средство содержит катамин АБ и полисепт в массовом соотношении 5:1 при следующем содержании компонентов, масс. %: дезинфицирующий агент 2,2-3,0, неионное поверхностно-активное вещество 5,0-20,0, пихтовое масло 2,75-3,0, водорастворимый краситель 0,001-0,2, вода до 100.

Недостатком этих препаратов на основе четвертичных аммониевых солей является необходимость использования достаточно концентрированных растворов для достижения дезинфицирующего эффекта.

Известно, что выраженную антибактериальную активность проявляют препараты коллоидного серебра.

Из патента РФ № 2419439 известен антибактериальный препарат на основе коллоидного серебра, суспендированного в воде, отличающийся тем, что дополнительно содержит, по крайней мере, одно катионное поверхностно-активное вещество.

Из патента РФ № 2427380 известно дезинфицирующее средство в виде концентрата для обработки кожных покровов, содержащее коллоидное серебро, по крайней мере, одно катионное поверхностно-активное вещество, вспомогательные добавки и воду при следующем соотношении компонентов, масс. %: коллоидное серебро 0,1-0,5, катионное поверхностно-активное вещество 1,0-25,0, вспомогательные добавки 1,0-10,0, вода до 100, при этом перед употреблением концентрат разбавляют.

Из патента РФ № 2480203 известна антибактериальная композиция на основе

коллоидного серебра, стабилизированного лимонной кислотой или ее солями, суспендированного в воде, дополнительно содержащая, по крайней мере, одно катионное поверхностно-активное вещество.

От четвертичных аммониевых солей такие комбинированные препараты на основе коллоидного серебра и катионных поверхностно-активных веществ отличаются большей эффективностью антибактериального действия. Тем не менее, недостатком этих препаратов также является необходимость использования достаточно концентрированных растворов для обеспечения выраженного антибактериального эффекта в связи с тем, что скорость генерирования ионов серебра, ответственных за биологическое действие препаратов коллоидного серебра, при окислительном растворении частиц серебра достаточно невелика, поэтому для поддержания в воде достаточной концентрации ионов серебра необходимо использовать большие концентрации коллоидного серебра.

В связи с этим возникает задача увеличения антибактериальной активности препаратов на основе коллоидного серебра. Указанный технический результат достигается при использовании антибактериального препарата, более подробно описанного далее.

Известно также, что наноразмерные частицы, включающие одновременно серебро и хлорид серебра, $nAgAgCl$ в некоторых случаях проявляют более выраженную биологическую активность, чем наноразмерные частицы серебра nAg .

Из евразийского патента ЕА 037446 известен стимулятор роста и развития растений, включающий наноразмерные частицы, включающие одновременно серебро и хлорид серебра, и полигексаметиленбигуанид или полигексаметиленгуанидин или, по крайней мере, одну соль полигексаметиленбигуанида или полигексаметиленгуанидина.

Из евразийского патента ЕА 038054 известен антисептический препарат, включающий наноразмерные частицы, включающие одновременно серебро и хлорид серебра и амфотерное поверхностно-активное вещество из группы аминокарбоновых кислот. Отмечено, что частичное замещение серебра на хлорид серебра приводит к увеличению скорости генерирования ионов серебра за счет постепенного растворения хлорида серебра. Это позволяет для достижения необходимой эффективности бактерицидного действия использовать меньше препарата на основе наночастиц, включающих одновременно серебро и хлорид серебра, чем препарата на основе наночастиц серебра. Указано, что экспериментально наблюдаемая антимикробная активность коллоидных растворов наноразмерных частиц хлорида серебра ниже, чем антимикробная активность препаратов на основе наночастиц, включающих одновременно серебро и хлорид серебра.

По совокупности существенных признаков изобретение, раскрытое в евразийском патенте ЕА 038054, является ближайшим аналогом заявляемого изобретения.

Таким образом, из уровня техники известно использование в антибактериальных препаратах коллоидного серебра и катионных поверхностно-активных веществ совместно, а также отдельно коллоидного серебра, катионных поверхностно-активных веществ, и частиц, включающих одновременно серебро и хлорид серебра.

На основе информации из уровня техники невозможно сделать вывод о том, как повлияет на биологическую активность антибактериальных композиций на основе коллоидного серебра и катионных поверхностно-активных веществ замена частиц серебра на частицы, включающие одновременно серебро и хлорид серебра. Из N. Durán, M. Durán, C.E. de Souza. Silver and Silver Chloride Nanoparticles and their Anti-Tick Activity: a Mini Review // J. Braz. Chem. Soc., vol. 28, no. 6, p. 927-932, 2017 – сравнительного обзора эффективности наночастиц серебра nAg, наночастиц хлорида серебра nAgCl и наночастиц nAg-AgCl, включающих одновременно серебро и хлорид серебра, известно (стр. 928, табл. 1), что биологическая активность наночастиц nAg-AgCl, выраженная в летальной дозе LD₅₀, смертельной для 50% подопытных организмов, может быть как меньше биологической активности наночастиц nAg, так и больше.

Из этого следует, что в случае произвольного состава антибактериального препарата из уровня техники неизвестно влияние фактора присутствия в препарате наночастиц, включающих одновременно серебро и хлорид серебра, на биологическую активность. Такое влияние установлено для отдельных классов антибактериальных композиций, например, для композиций наноразмерных частиц, включающих одновременно серебро и хлорид серебра, и производных полигексаметиленгуанидина и полигексаметиленбигуанида, известных из евразийского патента ЕА 037446, а также для амфотерных поверхностно-активных веществ из группы аминокислот, известных из евразийского патента ЕА 038054.

В отношении комбинаций наночастиц, включающих одновременно серебро и хлорид серебра, и катионных поверхностно-активных веществ, в том числе четвертичных аммонийных солей, влияние фактора замены наночастиц nAg на nAg-AgCl на антибактериальную активность не установлено.

Описание изобретения

При экспериментальном изучении влияния различных добавок на биологическую активность препаратов на основе наноразмерных частиц, включающих одновременно кристаллическое серебро и галоген, а именно хлор или бром, было найдено, что, композиции, содержащие одновременно такие частицы и катионные поверхностно-активные вещества из класса четвертичных аммонийных солей, обладают более высокой антибактериальной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, чем аналогичные композиции наноразмерных частиц кристаллического серебра и

четвертичных аммонийных солей, либо композиции наноразмерных частиц кристаллического серебра и четвертичных аммонийных солей, дополнительно содержащие галогенид серебра, не входящий в состав наночастиц.

Это позволяет для достижения необходимой эффективности антибактериального действия использовать меньше препарата на основе наночастиц, включающих одновременно серебро и галоген, чем препарата на основе наночастиц серебра.

Использование композиции наноразмерных частиц, включающих одновременно серебро и галоген, а именно хлор или бром, и катионных поверхностно-активных веществ из класса четвертичных аммонийных солей позволяет, в зависимости от способа применения препарата, а) при меньшей концентрации действующего вещества и, как следствие, при меньшей стоимости антибактериального препарата, достичь такой же или большей интенсивности биологического действия, как и при применении аналогичных препаратов, но на основе наноразмерных частиц серебра, б) усилить антибактериальное действие препарата по сравнению с интенсивностью действия наночастиц серебра при неизменной стоимости препарата.

Наночастицы, включающие одновременно кристаллическое серебро и галоген, а именно хлор или бром, могут быть получены, например, частичным окислением наноразмерных частиц серебра в присутствии хлорид-ионов или бромид-ионов, как описано в международной заявке PCT/RU 2014/000615 от 19.08.2014 г. «Антисептический препарат и способ его использования» или любым другим способом, известным из уровня техники. В качестве окислителя может быть использован, например, пероксид водорода, воздух или кислород.

Заявляемое изобретение относится к антибактериальному препарату широкого спектра действия для применения в медицине, ветеринарии и растениеводстве, а также в составе дезинфицирующих и косметических препаратов, лакокрасочных и прочих покрытий.

Заявляемое изобретение относится к антибактериальному препарату, включающему наноразмерные частицы, включающие одновременно кристаллическое серебро и галоген, выбранный из группы, включающей хлор или бром, и, по крайней мере, одно катионное поверхностно-активное вещество из класса четвертичных аммонийных солей.

В наноразмерных частицах, включающих одновременно кристаллическое серебро и галоген, галоген может находиться в составе соответствующего галогенида серебра, а именно, хлорида или бромида серебра.

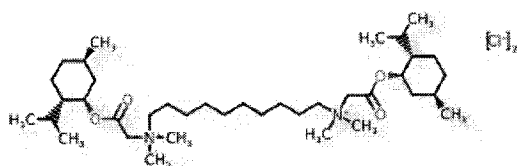
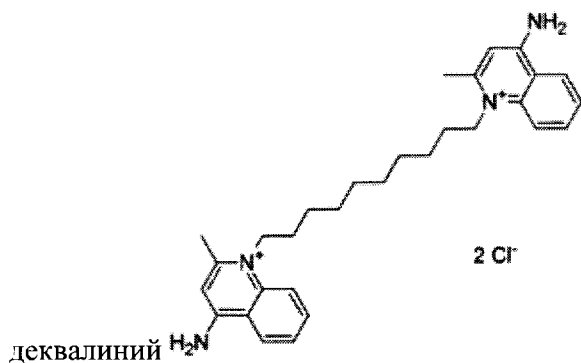
В антибактериальном препарате могут также содержаться частицы серебра, не включающие галоген, и частицы соответствующего галогенида серебра, не включающие кристаллическое серебро. Галоген, входящий в состав наноразмерных частиц, включающих

одновременно кристаллическое серебро и галоген, может находиться в этих частицах в составе фазы хлорида серебра либо может быть адсорбирован на поверхности частиц.

В предпочтительном варианте выполнения изобретения концентрация, по крайней мере, одного катионного поверхностно-активного вещества из класса четвертичных аммонийных солей в препарате составляет от 0,00001 до 10 масс. %, что соответствует содержанию 0,1 мг/л – 100 г/л.

В предпочтительном варианте выполнения изобретения концентрация наноразмерных частиц, включающих одновременно серебро и галоген, в препарате составляет от 0,00001 до 1 масс. %, что соответствует содержанию 0,1 мг/л – 10 г/л.

В предпочтительном варианте выполнения изобретения, по крайней мере, одно катионное поверхностно-активное вещество из класса четвертичных аммонийных солей выбрано из группы, включающей



хлорид или бромид:

бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония,

алкилдиметилбензиламмония,

цетилдиметилбензиламмония,

стеарилдиметилбензиламмония,

додецилдиметилбензиламмония,

алкилдиметил(этилбензил)аммония,

диалкилдиметиламмония,

диоктилдиметиламмония,

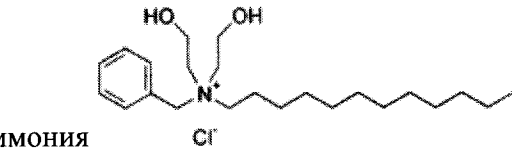
дидецилдиметиламмония,

диоктадецилдиметиламмония,

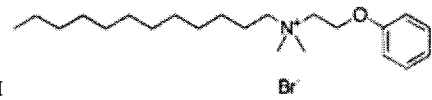
октилддецилдиметиламмония,

алкилэтилдиметиламмония,
 алкилтриметиламмония,
 цетилтриметиламмония,
 докозилтриметиламмония,
 гексадецилтриметиламмония,
 N,N-дидецил-N-метил-поли(оксиэтил)аммония,

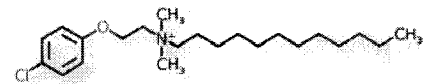
бензоксония – додецилди(гидроксиэтил)бензил-аммония



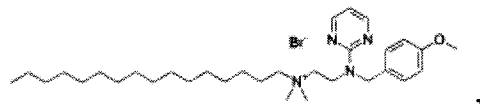
домифена – додецилфеноксиэтилдиметиламмония



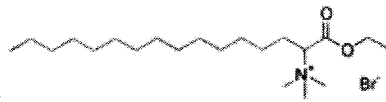
додеклония – додецил-4-хлорфеноксиэтилдиметиламмония



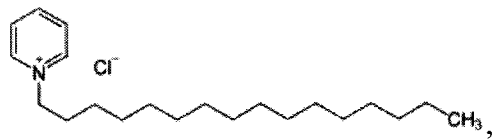
тонзония



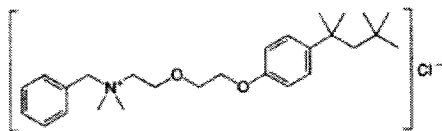
карбэтопендецина



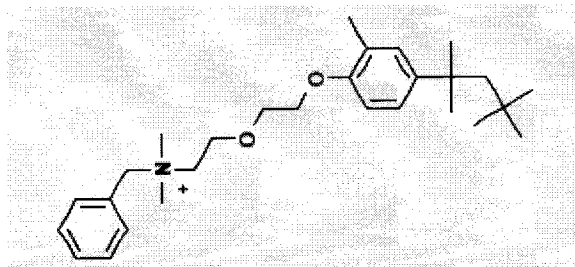
цетилпиридиния



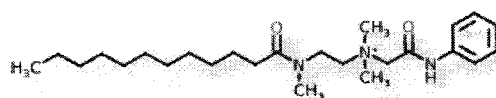
бензетония



метилбензетония



дофамиума



где алкил представляет собой неразветвленный или разветвленный углеводородный остаток

с количеством атомов углерода от 2 до 18.

Заявляемое изобретение относится также к способу получения антибактериального препарата, включающего наноразмерные частицы, включающие одновременно серебро и галоген, выбранный из группы, включающей хлорид серебра и бромид серебра, и, по крайней мере, одно катионное поверхностно-активное вещество из класса четвертичных аммонийных солей, в котором при интенсивном перемешивании смешивают растворы соли серебра, восстановителя и, по крайней мере, одного катионного поверхностно-активного вещества, отличающемся тем, что после смешения реакцию смесь при перемешивании окисляют в кислородсодержащей атмосфере.

В предпочтительном варианте выполнения изобретения, по крайней мере, одно катионное поверхностно-активное вещество из класса четвертичных аммонийных солей выбрано из группы, включающей хлорид или бромид: бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония, алкилдиметилбензиламмония, цетилдиметилбензиламмония, стеарилдиметилбензил-аммония, додецилдиметилбензиламмония, алкилдиметил(этилбензил)аммония, диалкилдиметиламмония, диоктилдиметиламмония, дидецилдиметиламмония, докозилдиметилбензиламмония, октилдецилдиметиламмония, алкилэтилдиметиламмония, алкилтриметиламмония, цетилтриметиламмония, докозилтриметиламмония, гексадецилтриметиламмония, N,N-дидецил-N-метил-поли(оксиэтил)аммония, бензоксония, домифена, додеклония, тонзония, карбэтопендещина, цетилпиридиния, бензетония, метилбензетония, дофамиума, деквалиний, декаметоксин, где алкил представляет собой неразветвленный или разветвленный углеводородный остаток с количеством атомов углерода от 2 до 18.

Изобретение иллюстрируется примерами альтернативных вариантов его выполнения со ссылками на прилагаемые иллюстративные материалы.

Фиг. 1. Электронная микрофотография частиц антибактериального препарата.

Фиг. 2. Радиально усредненная электронограмма частиц антибактериального препарата, отмеченный пик соответствует плоскости (111) кристаллического серебра.

Фиг. 3. Темнопольное (HAADF) ПРЭМ изображение наноразмерных частиц антибактериального препарата с обозначением линии, вдоль которой осуществлялась регистрация спектров ЭРМ, результаты ЭРМ и повтор изображения частиц с линией сканирования, верхняя линия – содержание атомов серебра в точке сканирования, нижняя линия – атомов хлора.

Фиг. 4. Темнопольное (HAADF) ПРЭМ изображение и карты распределения элементов в области наноразмерной частицы образца антибактериального препарата на

углеродной пленке после ионно-плазменной чистки.

Фиг. 5. Составная карта распределения атомов серебра (серые точки) и хлора (белые точки) в образце антибактериального препарата.

Пример 1

В качестве антибактериального препарата использовали раствор, содержащий хлорид бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония и наноразмерные частицы, включающие одновременно серебро и хлорид серебра.

При интенсивном перемешивании смешивали растворы: нитрата серебра, 10 мл с концентрацией 0,316 масс. %; боргидрида натрия в качестве восстановителя, 90 мл с концентрацией 0,011 масс., и хлорида бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония, 100 мл с концентрацией 0,1 масс. %. После смешения реакцию смесь при перемешивании окисляли путем продувки воздухом в течение 24 ч. Суммарное содержание серебра во всех формах в полученном антибактериальном препарате составляет 0,01 масс. %, хлорида бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония 0,05 масс. %.

С использованием физико-химических методов было показано, что в полученном препарате присутствуют наноразмерные частицы, включающие одновременно кристаллическое серебро и хлор.

Идентификацию наноразмерных частиц, присутствующих в образце, проводили следующим образом. Исследования проводили методами просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), просвечивающей растровой электронной микроскопии (ПРЭМ) и энергодисперсионного рентгеновского микроанализа (ЭРМ) на микроскопах Tescan Osiris и Tescan G²30ST при ускоряющем напряжении 200 и 300кВ. При исследовании методом ПРЭМ использовался детектор светлого поля и высокоугловой кольцевой детектор темного поля (ВКДТП). ВКДТП позволяет получать Z-контраст – контраст, зависящий от среднего номера атомного элемента образца. Оба электронных микроскопа снабжены системами ЭРМ. Электронный микроскоп Tescan G²30ST – монокристалльным кремний-литиевым детектором (EDAX, США), а Osiris – кремниевым дрейфовым детектором Super X (Bruker, Германия). Образцы для ПЭМ, ПРЭМ и ЭРМ готовили нанесением капель образца специальным дозатором на медные сетки с углеродной пленкой разных типов: 1) тонкой микродырчатой аморфной углеродной подложкой Lacey производства Ted Pella (США) с последовательным высушиванием при комнатной температуре и 2) ультратонкой сплошной углеродной пленкой на дырчатой сетке из формвара на медной сетке. После нанесения и высушивания при комнатной температуре образцы второго типа помещались в установку плазменной очистки Fischione 1070 Nanoclean, в которой подвергались воздействию плазмы в течение 8-10 минут. После этого образцы исследовались методами ПЭМ/ПРЭМ.

Результаты исследования методом ПЭМ свидетельствуют о наличии в образце наноразмерных частиц (фиг. 1).

Радиально усредненная электронограмма образца (фиг. 2) свидетельствуют о том, что кристаллическая решетка частиц, наблюдаемых на микрофотографии – кубическая гранецентрированная и параметром элементарной ячейки $a = 0,406 \pm 0,002$ нм, что соответствует кристаллической решетке серебра. Таким образом, наноразмерные частицы образца включают кристаллическое серебро.

Для элементного анализа наноразмерных частиц и между ними было предпринято сканирование по линии, пересекающей частицы, с одновременной регистрацией ЭРМ спектра (фиг. 3). Данные ЭРМ, полученные после сканирования вдоль линии, указывают на повышенное содержание хлора в области наноразмерных частиц. О наличии хлора в составе наноразмерных частиц свидетельствуют и дополнительные исследования распределения элементов, полученные в режиме картирования (фиг. 4, 5). Таким образом, наноразмерные частицы образца кроме кристаллического серебра включают также хлор.

Изучению подвергались: 1) полученный антибактериальный препарат П1, включающий наноразмерные частицы, включающие одновременно кристаллическое серебро и хлор, и 2) полученный по методике, раскрытой в патенте РФ № 2419439 антибактериальный препарат П2, содержащий наноразмерные частицы серебра вместо наноразмерных частиц, включающих одновременно кристаллическое серебро и хлор, с содержанием серебра 0,01 масс. %, хлорида бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония 0,05 масс. %, хлорида серебра 0,001 масс. %.

При оценке антибактериальной активности препарата использовался стандартный микрометод серийных разведений в жидкой среде Гаузе. Разведение исходных растворов с концентрацией 0,01 масс. % по серебру варьировалось от 2 до 128 раз. Изучалась антибактериальная активность в отношении штаммов грамотрицательной *Escherichia coli* ATCC 25922 и грамположительной *Staphylococcus aureus* FDA 209P.

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) – концентрации антибактериального препарата, при которых прекращается рост бактерий – представлены в таблице 1, строка 1. Чем меньше МПК, тем более выражена антибактериальная активность препарата.

Из таблицы 1, строка 1, видно, что МПК антибактериального препарата П-1, включающего наноразмерные частицы, включающие одновременно кристаллическое серебро и хлор, во всех случаях меньше аналога, препарата П-2, включающего наноразмерные частицы серебра.

Таким образом, использование антибактериального препарата, включающего наноразмерные частицы, включающие одновременно серебро и хлор, и катионного поверхностно-активного вещества бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония из класса четвертичных аммонийных солей позволяет достичь заявленных технических результатов: а) при меньшей концентрации действующих веществ достичь такой же интенсивности биологического действия, как и при применении аналогичного препарата, но на основе наноразмерных частиц серебра, б) усилить антибактериальное действие препарата по сравнению с интенсивностью действия аналогичного препарата, но на основе наноразмерных частиц серебра при той же концентрации серебра.

Группа примеров 1

В группе примеров 1 антибактериальные препараты изготавливали аналогично примеру 1, при этом для приготовления препаратов в качестве поверхностно-активного вещества из класса четвертичных аммонийных солей использовали хлорид или бромид: бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония, алкилдиметилбензиламмония, цетилдиметилбензиламмония, стеарилдиметилбензиламмония, додецилдиметилбензиламмония, алкилдиметил(этилбензил)аммония, диалкилдиметиламмония, диоктилдиметиламмония, дидецилдиметиламмония, диоктадецилдиметиламмония, октилдецилдиметиламмония, алкилэтилдиметиламмония, алкилтриметиламмония, цетилтриметиламмония, докозилтриметиламмония, гексадецилтриметиламмония, N,N-дидецил-N-метил-поли(оксиэтил)аммония, бензоксония, домифена, додеклония, тонзония, карбэтопендецина, цетилпиридиния, бензетония, метилбензетония, дофамиума, деквалиний, декаметоксин, где каждый алкил представляет собой неразветвленный или разветвленный углеводородный остаток с количеством атомов углерода от 2 до 18 (таблица 2). Концентрацию поверхностно-активного вещества варьировали в пределах от 0,0001 до 10 масс. %, концентрацию наноразмерных частиц, включающих одновременно серебро и галоген, варьировали в пределах от 0,00001 до 1 масс. %.

Оценку антибактериального действия проводили аналогично примеру 1 в отношении *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Staphylococcus aureus* FDA 209P. Во всех случаях был достигнут технический результат, заключающийся в усилении антибактериального действия по сравнению с контрольными опытами, в которых в качестве антибактериальных препаратов использовали соответствующие препараты, содержащие вместо наноразмерных частиц, включающих одновременно серебро и галоген, препараты, содержащие наноразмерные частицы серебра (таблица 1).

Таблица 1. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) исследуемых образцов в мкг/мл в пересчете на содержание серебра в отношении штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922 – *E. coli* – и *Staphylococcus aureus* FDA 209P – *S. aureus*, ЧАС – четвертичная аммонийная соль, $C_{\text{ЧАС}}$ – концентрация ЧАС в препарате и контрольном образце, C_{AgAgCl} – концентрация наноразмерных частиц, включающих одновременно серебро и галоген в препарате, C_{Ag} – концентрация наноразмерных частиц серебра в контрольном образце

ЧАС в составе препарата и контрольного образца	$C_{\text{ЧАС}}$, масс. %	C_{AgAgCl} , масс. %	C_{Ag} , масс. %	Препарат, МПК		Контрольный образец, МПК	
				<i>E.</i> <i>coli</i>	<i>S.</i> <i>aureus</i>	<i>E.</i> <i>coli</i>	<i>S.</i> <i>aureus</i>
хлорид бензилдиметил[3-(миристоил-амино)пропил]аммония	0,05	0,01 (П1)	0,01 (П2)	0,5 (П1)	2,5 (П1)	1 (П2)	5 (П2)
хлорид бензилдиметил[3-(миристоил-амино)пропил]аммония	$5 \cdot 10^{-4}$	10^{-4}	10^{-4}	0,5	–	1	–
хлорид бензилдиметил[3-(миристоил-амино)пропил]аммония	0,005	0,001	0,001	0,5	2,5	1	5
хлорид бензилдиметил[3-(миристоил-амино)пропил]аммония	0,5	0,1	0,1	0,5	2,5	1	5
хлорид бензилдиметил[3-(миристоил-амино)пропил]аммония	10	1	1	0,5	1,25	1	2,5
хлорид цетилдиметилбензиламмония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	5
хлорид стеарилдиметилбензиламмония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	5
хлорид додецилдиметилбензиламмония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	5
хлорид диоктилдиметиламмония	0,05	0,01	0,01	1	2,5	1	5
хлорид дидецилдиметиламмония	0,05	0,01	0,01	1	2,5	1	5
хлорид диоктадецилдиметиламмония	0,05	0,01	0,01	1	2,5	1	5
хлорид октилдецилдиметиламмония	0,05	0,01	0,01	1	2,5	1	5
хлорид цетилтриметиламмония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	5
хлорид докозилтриметиламмония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	5

ЧАС в составе препарата и контрольного образца	C _{ЧАС} , масс. %	C _{AgAgCl} , масс. %	C _{Ag} , масс. %	Препарат, МПК		Контрольный образец, МПК	
				<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
хлорид гексадецилтриметиламмония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	5
хлорид N,N-дидецил-N-метил-поли(оксиэтил)аммония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	2,5
хлорид бензоксония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	2,5
бромид домифена	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	0,5	2,5
бромид додеклония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	0,5	2,5
бромид тонзония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	2,5
бромид карбэтопендецина	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	2,5
хлорид цетилпиридиния	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	0,5	2,5
хлорид бензетония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	0,5	2,5
хлорид метилбензетония	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	0,5	2,5
хлорид дофамиума	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	2,5
деквалиний	0,05	0,01	0,01	0,5	2,5	1	5
декаметоксин	0,05	0,01	0,01	1	2,5	1	5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антибактериальный препарат, включающий наноразмерные частицы, включающие одновременно серебро и галоген, выбранный из группы, включающей хлор или бром, и, по крайней мере, одно катионное поверхностно-активное вещество из класса четвертичных аммонийных солей.

2. Антибактериальный препарат по п. 1, отличающийся тем, что концентрация, по крайней мере, одного катионного поверхностно-активного вещества из класса четвертичных аммонийных солей в препарате составляет от 0,00001 до 10 масс. %.

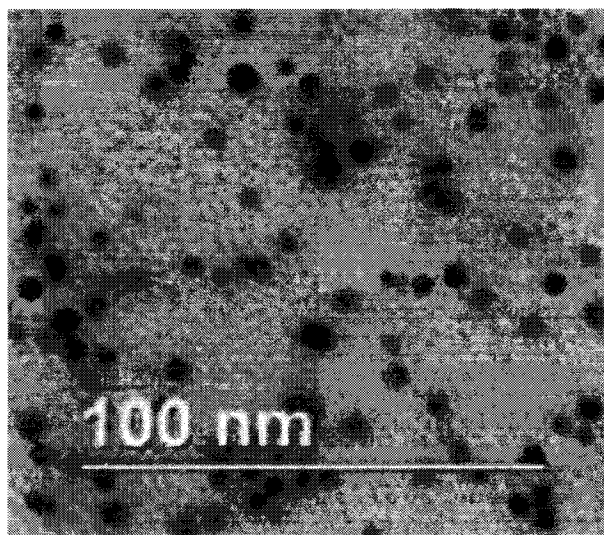
3. Антибактериальный препарат по п. 1, отличающийся тем, что концентрация наноразмерных частиц, включающих одновременно серебро и галоген, в препарате составляет от 0,00001 до 1 масс. %.

4. Антибактериальный препарат по п. 1, отличающийся тем, что, по крайней мере, одно катионное поверхностно-активное вещество из класса четвертичных аммонийных солей выбрано из группы, включающей хлорид или бромид: бензилдиметил[3-(миристоил-амино)пропил]аммония, алкилдиметилбензиламмония, цетилдиметилбензиламмония, стеарилдиметилбензиламмония, додецилдиметилбензиламмония, алкилдиметил(этилбензил)аммония, диалкилдиметиламмония, диоктилдиметиламмония, дидецилдиметиламмония, диоктадецилдиметиламмония, октилдецилдиметиламмония, алкилэтилдиметиламмония, алкилтриметиламмония, цетилтриметиламмония, докозилтриметиламмония, гексадецилтриметиламмония, N,N-дидецил-N-метилполи(оксиэтил)аммония, бензоксония, домифена, додеклония, тонзония, карбэтопендецина, цетилпиридиния, бензетония, метилбензетония, дофамиума, деквалиний, декаметоксин, где алкил представляет собой неразветвленный или разветвленный углеводородный остаток с количеством атомов углерода от 2 до 18.

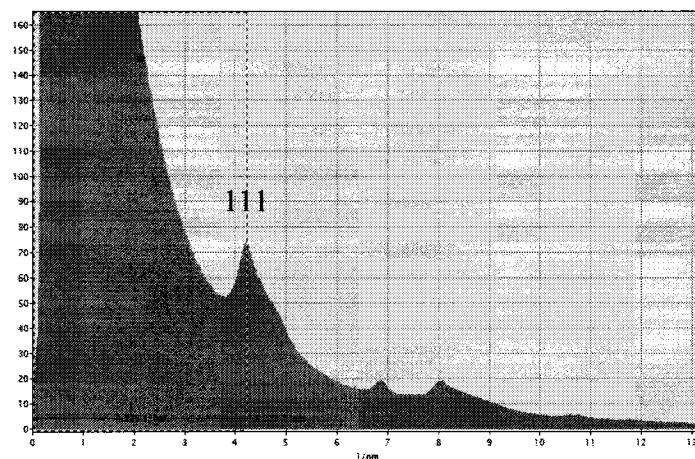
5. Способ получения антибактериального препарата по п. 1, в котором при интенсивном перемешивании смешивают растворы соли серебра, восстановителя и, по крайней мере, одного катионного поверхностно-активного вещества, отличающийся тем, что после смешения реакционную смесь при перемешивании окисляют в кислородсодержащей атмосфере.

6. Способ получения антибактериального препарата по п. 5, отличающийся тем, что, по крайней мере, одно катионное поверхностно-активное вещество из класса четвертичных аммонийных солей выбрано из группы, включающей хлорид или бромид: бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония, алкилдиметилбензиламмония, цетилдиметилбензиламмония, стеарилдиметилбензиламмония, додецилдиметилбензиламмония,

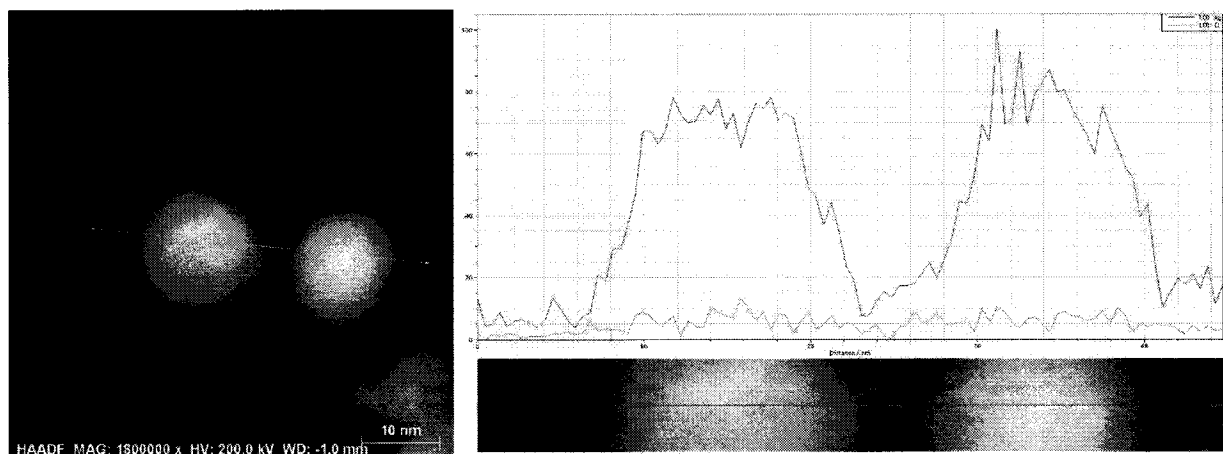
алкилдиметил(этилбензил)аммония, диалкилдиметиламмония, диоктилдиметиламмония, дидецилдиметиламмония, диоктадецилдиметиламмония октилддецилдиметиламмония, алкилэтилдиметиламмония, алкилтриметиламмония, цетилтриметиламмония, докозилтриметиламмония, гексадецилтриметиламмония, N,N-дидецил-N-метил-поли(оксиэтил)аммония, бензоксония, домифена, додеклония, тонзония, карбэтопендецина, цетилпиридиния, бензетония, метилбензетония, дофамиума, деквалиний, декаметоксин, где алкил представляет собой неразветвленный или разветвленный углеводородный остаток с количеством атомов углерода от 2 до 18.



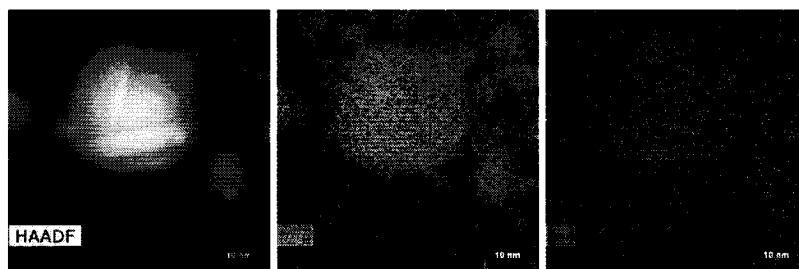
Фиг. 1. Электронная микрофотография частиц антибактериального препарата.



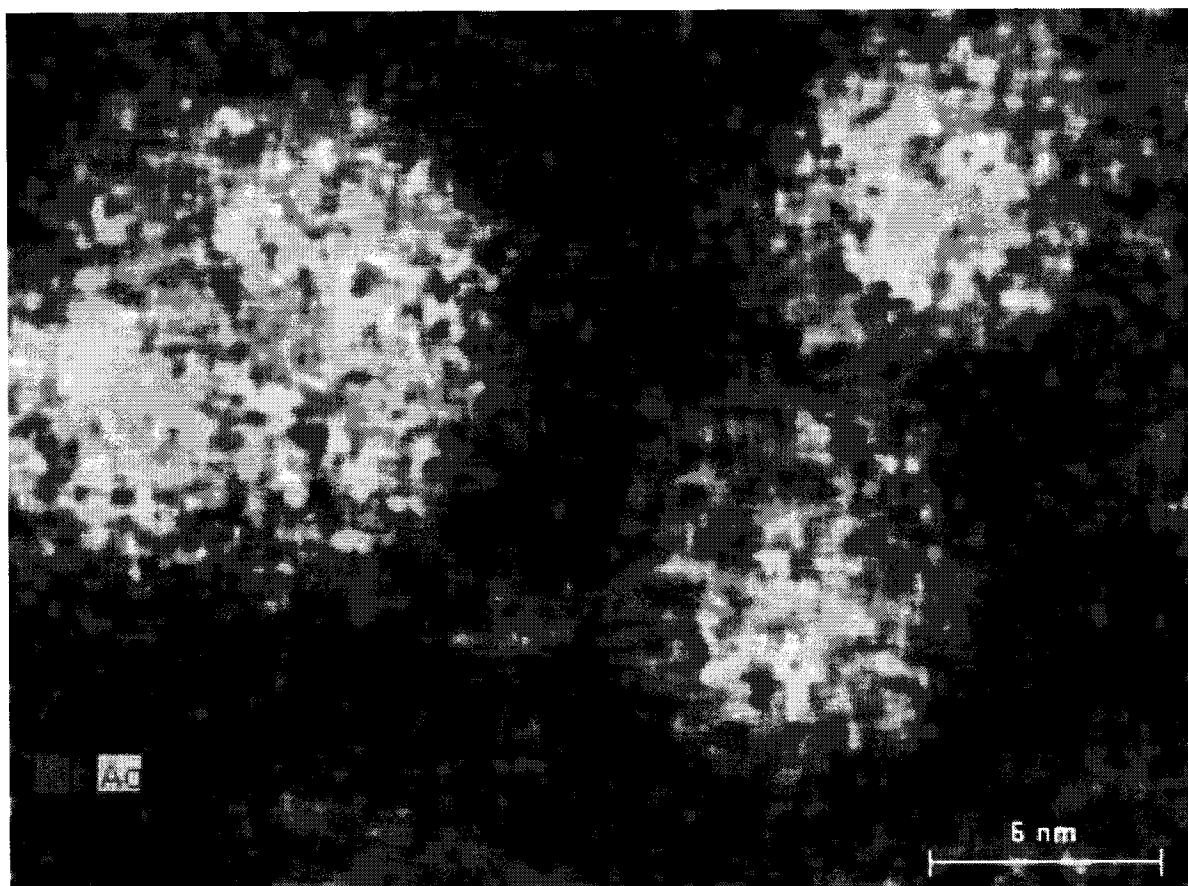
Фиг. 2. Радиально усредненная электронограмма частиц антибактериального препарата, отмеченный пик соответствует плоскости (111) кристаллического серебра.



Фиг. 3. Темнопольное (HAADF) ПРЭМ изображение наноразмерных частиц антибактериального препарата с обозначением линии, вдоль которой осуществлялась регистрация спектров ЭРМ, результаты ЭРМ и повтор изображения частиц с линией сканирования, верхняя линия – содержание атомов серебра в точке сканирования, нижняя линия – атомов хлора.



Фиг. 4. Темнопольное (HAADF) ПРЭМ изображение и карты распределения элементов в области наноразмерной частицы образца антибактериального препарата на углеродной пленке после ионно-плазменной чистки.



Фиг. 5. Составная карта распределения атомов серебра (серые точки) и хлора (белые точки) в образце антибактериального препарата.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202391697**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K*, A61L*, B01J*, B01F*Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	US 2013/0177504 A1 (ANNUARY HEALTHCARE, INC.) 11.07.2013, формула, параграфы [0014], [0033], [0041], [0107], [0127], [0175]	1-4
X	HOSSAIN Syed Imdadul et al. Green Synthesis and Characterization of Antimicrobial Synergistic AgCl/BAC Nanocolloids. ACS Appl. Bio Mater., 2022, V.5, pp.3230–3240 реферат, фигура 2	1, 4
X	WU Kuo-Hui et al. Preparation and antibacterial effects of Ag/AgCl-doped quaternary ammonium-modified silicate hybrid antibacterial material. Materials Science & Engineering C, 2019, V.98, pp.177–184, реферат, фигура 1	1
X	CHAKRABORTY Moumita et al. Surfactant-Assisted Synthesis and Characterization of Stable Silver Bromide Nanoparticles in Aqueous Media. Langmuir, 2012, V.28, pp.7282–7290, реферат; страница 7282, последняя строка, стр.7287, схема 1	1, 4
X	SAMBHY Varun et al. Silver Bromide Nanoparticle/Polymer Composites: Dual Action Tunable Antimicrobial Materials. J. AM. CHEM. SOC., 2006, V.128, pp.9798-9808, реферат, фигура 1	1
Y	RU 2419439 C1 (КРУТЯКОВ ЮРИЙ АНДРЕЕВИЧ и др.) 27.05.2011, пункты 1, 2, 5 формулы	5, 6

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

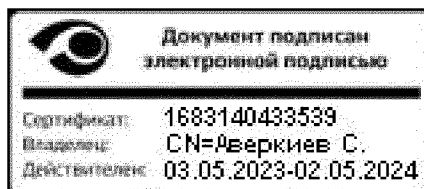
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 26 октября 2023 (26.10.2023)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202391697

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

A61K 33/38 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61L 2/22 (2006.01)
A61L 2/23 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
B01J 8/00 (2006.01)
B01F 23/40 (2022.01)

СПК:

A61K 33/38
A61K 31/14
A61K 9/14
A61P 31/04
A61L 2/22
A61L 2/23
B01J 8/00
B01F 23/40
B82Y 5/00
A61K 2800/74
A61K 2300/00
A61K 2800/413
A61L 2101/06

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202391697

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 2016/028183 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАНОБИОТЕХ") 25.02.2016, формула, пример 1, страница 3, абзац 4, страница 5, абзац 3	5-6
Y	MAYER Andrea B. R. et al. Colloidal Silver Nanoparticles Generated in the Presence of Protective Cationic Polyelectrolytes. Polymer Journal, 2000, V.32, N.1, pp.15-22 страница 16, колонка 2, абзац 1, фигура 1, страница 19, колонка 2	5, 6
Y	LOK Chun-Nam et al. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities. J Biol Inorg Chem, 2007, V.12, pp.527-534, страница 529, колонка 1	5, 6