

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490382** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.10.31

(22) Дата подачи заявки
2024.03.01

(51) Int. Cl. *A61K 33/38* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
B01J 13/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

(54) **АНТИМИКРОБНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ В ФОРМЕ КОЛЛОИДНОГО РАСТВОРА, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИМИКРОБНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА В ФОРМЕ КОЛЛОИДНОГО РАСТВОРА (ВАРИАНТЫ)**

(31) **2023109223**

(32) **2023.04.11**

(33) **RU**

(71) Заявитель:

**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ ОБНОВЛЕНИЕ" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Драников Александр Алексеевич
(RU)**

(74) Представитель:

Полещук Л.С. (RU)

(57) Изобретение относится к области фармацевтики, к антимикробному лекарственному препарату, расширяющему арсенал средств для подавления роста патогенной микрофлоры организма человека, для повышения эффективности терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, а именно острых и хронических ринитов, наружных отитов, конъюнктивита, блефарита и бленнореи, гонорейных хронических уретритов. Технический эффект изобретения заключается в уменьшении размера коллоидных частиц серебра в составе антимикробного лекарственного препарата с сохранением ζ -потенциала частиц, что способствует увеличению времени хранения коллоидного раствора после вскрытия. Преимуществами изобретения являются: 1) уменьшение размера частиц коллоидного серебра в составе антимикробного лекарственного препарата с сохранением значения ζ -потенциала частиц коллоидного серебра; 2) увеличение срока хранения антимикробного лекарственного препарата; 3) снижение раздражающего эффекта за счет введения в состав антимикробного лекарственного препарата глицерина; 4) увеличение времени удерживания антимикробного лекарственного препарата на поверхности слизистых оболочек при применении за счет введения в состав глицерина и поливинилпирролидона с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль; 5) простота исполнения при промышленном производстве.

A1

202490382

202490382

A1

Антимикробный лекарственный препарат в форме коллоидного раствора, способ получения антимикробного лекарственного препарата в форме коллоидного раствора (варианты)

Заявляемое техническое решение относится к области фармацевтики, к антимикробному лекарственному препарату, расширяющему арсенал средств для подавления роста патогенной микрофлоры организма человека, для повышения эффективности терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, а именно острых и хронических ринитов, наружных отитов, конъюнктивита, блефарита и бленнореи, гонорейных хронических уретритов.

Используемые термины:

Лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности (Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 14.07.2022) "Об обращении лекарственных средств").

Лекарственная форма – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта (Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 14.07.2022) "Об обращении лекарственных средств").

Коллоидный раствор – Раствор, размер частиц которого составляет от 10^{-9} до 5×10^{-7} м (1 – 500 нм). Отличается от истинного раствора (размер частиц менее 10^{-9} м), как правило, непрозрачен. Выделяют коллоидные растворы газа в жидкости (пена), жидкости в жидкости (эмульсия), твердого тела в жидкости (суспензия) и др. (Толковый англо-русский словарь по нанотехнологии. - М. - В. В. Арсланов. 2009).

ζ-потенциал – Электрокинетический потенциал коллоидной частицы (дзета-потенциал) – потенциал, определяющий заряд гранулы коллоидной частицы, представляющий разность суммы зарядов потенциалопределяющих ионов и зарядов противоионов, находящихся в адсорбционном слое. Дзета-потенциал является показателем устойчивости дисперсной системы (Общая химия: учебник. А. В. Жолнин; под. ред. В. А. Попкова, А. В. Жолнина. 2012).

Сочетание — я; ср. 1. к Сочетать и Сочетаться. С. теории и практики. 2. Соединение, расположение чего л., образующее единство, целое. (Энциклопедический словарь).

Дисперсная фаза – коллоидные частицы, которые диспергированы по всей дисперсионной среде (Общая химия: учебник. А. В. Жолнин, под. ред. В. А. Попкова, А. В. Жолнина. 2012).

Дисперсионная среда – непрерывная часть (фаза) дисперсной системы, в которой распределены частицы дисперсной фазы (Общая химия: учебник. А. В. Жолнин, под. ред. В. А. Попкова, А. В. Жолнина. 2012).

Седиментационная устойчивость – устойчивость частиц дисперсной системы к оседанию под действием сил тяжести (Общая химия: учебник. А. В. Жолнин, под. ред. В. А. Попкова, А. В. Жолнина. 2012).

Антибактериальные свойства серебра протеината известны в течение длительного периода и обусловлены содержанием коллоидных частиц серебра, полученных в ходе взаимодействия соединений оксида серебра, нитрата серебра или другой соли серебра с желатином, сывороточным альбумином, казеином или пептоном (Алфавитный указатель лекарств РЛС, http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1143.htm).

В лечебных целях используется водный раствор протеината серебра. Однако препарат в данной форме обладает малым сроком годности в виде водного раствора (2-3 недели), вследствие чего промышленное производство раствора протеината серебра является затруднительным, и в течение определенного времени препарат изготавливался исключительно в производственных аптеках.

На данный момент известны технические решения, содержащие протеинат серебра, которые получают в твердой лекарственной форме для приготовления раствора протеината серебра перед применением.

Известно техническое решение в виде способа организации средства для подавления роста патогенной микрофлоры, средства для подавления роста патогенной микрофлоры (Заявка RU 2020121448 А, МПК А61К 9/14 (2006.01), А61К 33/38 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), приоритет от 23.06.2020, опубликовано 23.12.2021).

Известно техническое решение, описывающее композицию, содержащую протеинат серебра, и способ ее производства (Патент RU 2675628 С2, МПК А61К 31/00 (2006.01), А61К 33/38 (2006.01), А61К 9/20 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), МПК А61К9/08, приоритет от 23.12.2016, опубликовано 21.12.2018).

Известно техническое решение, направленное на получение водного раствора протеината серебра в домашних условиях, в котором описана антибактериальная система для подавления роста патогенной микрофлоры, композиция на ее основе, способ

организации композиции на основе антибактериальной системы для подавления роста патогенной микрофлоры, заявляемого изобретения (Патент RU 2563238 С1, МПК А61К 31/79 (2006.01), А61К 33/38, приоритет от 26.03.2014, опубликовано 20.09.2015).

Недостатком известных технических решений является необходимость совершения дополнительных манипуляций со стороны пациента при приготовлении антибактериального раствора, заключающихся в растворении таблеток или порошка, что не позволяет быстро обеспечить лечебный эффект при применении, а также повышает риск приготовления лечебного раствора с концентрацией серебра, превышающей допустимую и безопасную для применения. или недостаточной для эффективного лечения.

Известно техническое решение, которое направлено на стабилизацию протеината серебра в готовом водном растворе путем его предварительной обработки электронным потоком в заданной дозе. (Патент RU 2646105 С1, МПК А61К 38/17, приоритет от 28.12.2016, опубликовано 01.03.2018).

Известно техническое решение – Биоадгезивная антибактериальная композиция, способ ее изготовления (варианты) (Патент RU 2745998 С1, МПК А61К 9/08, А61К 33/38 А61К 47/32, А61К 47/38, А61Р 31/04 приоритет от 17.01.2020, опубликовано 05.04.2021).

Недостатками известных технических решений является то, что стабильность растворов доказана при хранении в герметичной упаковке, в то время как при вскрытии данной упаковки и взаимодействии с воздухом стабильность раствора может значительно сократиться, что зачастую отмечают в виде соответствующих примечаний на упаковке лекарственных препаратов.

Известно техническое решение, представляющее собой лекарственный препарат Протаргол, раствор для местного применения, 2 %, в котором протаргол в количестве 0,2 г растворен в 10 мл очищенной (https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b7ef2baf-f9b9-4751-b4b2-99ee62985e1d&t=).

Недостатками известных технических решений является то, что срок хранения раствора лекарственного препарата, составляет только 15 дней, что вызывает необходимость утилизировать раствор даже в случае наличия остатка раствора.

Перед автором ставилась задача разработать антимикробный лекарственный препарат, содержащий в качестве действующего начала протеинат серебра, обладающий более длительным сроком хранения после вскрытия.

Поставленная задача решается тем, что антимикробный лекарственный препарат в форме коллоидного раствора, включающий протеинат серебра воду очищенную, глицерин и поливинилпирролидон с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль; характеризуется средним значением размера частиц коллоидного серебра 20 - 32 нм, при этом 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер 5 - 20 нм, средним значением ζ -потенциала частиц коллоидного серебра -0,3 - 1 нм мВ, соотношением компонентов коллоидного раствора в мас. %:

Протеинат серебра	1 – 5
Глицерин	5 – 15
Поливинилпирролидон с молекулярной массой не менее от 700000 до 1000000 г/моль	0,1 – 0,5
Вода очищенная	остальное

В качестве протеината серебра может быть использован протеинат серебра сильного действия, протеинат серебра мягкого действия. В качестве воды очищенной может быть использована вода для инъекций. Антимикробный лекарственный препарат, кроме того, характеризуется тем, коллоидный раствор пригоден для дисперсного распыления дозы через дозирующее устройство, в том числе в виде спрея.

А способ получения антимикробного лекарственного препарата в форме коллоидного раствора, включающий использование протеината серебра; воды очищенной, глицерина и поливинилпирролидона с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль; приготовление раствора путем растворения в воде очищенной поливинилпирролидона с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль и глицерина, введение в полученный раствор протеината серебра, перемешивание до растворения, фильтрацию с получением коллоидного раствора, характеризуется средним значением размера частиц коллоидного серебра 20 - 32 нм; при этом 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер 5 - 20 нм; средним значением ζ -потенциала частиц коллоидного серебра -0,3 - 1 нм мВ; содержанием компонентов коллоидного раствора в мас. %:

Протеинат серебра	1 – 5
Глицерин	5 – 15
Поливинилпирролидон с молекулярной массой не менее от 700000 до 1000000 г/моль	0,1 – 0,5
Вода очищенная	остальное

В качестве протеината серебра может быть использован протеинат серебра сильного действия, протеинат серебра мягкого действия. В качестве воды очищенной может быть использована вода для инъекций. Антимикробный лекарственный препарат в форме коллоидного раствора пригоден для упаковки в герметичный сосуд, выполненный с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе в виде спрея.

Технический эффект заявляемого технического решения заключается в уменьшении размера коллоидных частиц серебра в составе антимикробного лекарственного препарата с сохранением ζ -потенциала частиц, что способствует увеличению времени хранения коллоидного раствора после вскрытия.

В таблице 1 представлены результаты исследования стабильности раствора 2 после вскрытия.

В таблице 2 представлены результаты исследования стабильности раствора 3 после вскрытия.

В таблице 3 представлены результаты исследования стабильности раствора 4 после вскрытия.

Суть заявляемого технического решения поясняется следующим.

Для лекарственных препаратов, использование которых предусматривает хранение во вскрытом виде, законодательно требуется определять срок хранения препарата после вскрытия и отражать данную информацию на этикетке (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 88 "Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения" (вместе с "Требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения").

Лекарственные формы протеината серебра, известные на сегодняшний день (порошки, таблетки, растворы) подразумевают хранение раствора в течение 15 дней после приготовления или вскрытия.

Учитывая коллоидную структуру раствора протеината серебра, краткосрочное сохранение седиментационной устойчивости связано с размером частиц.

В грубодисперсных системах частицы оседают под действием силы тяжести намного быстрее, чем они смещаются в результате броуновского движения. Процесс седиментации используют для определения размеров частиц дисперсной фазы. Расчеты в седиментационном анализе основаны на использовании уравнения Стокса, которое для сферических частиц имеет вид:

$$6\pi \cdot \eta \cdot r \cdot \omega = \frac{4}{3}\pi \cdot r^3 \cdot (\rho - \rho_0) \cdot g \quad (1)$$

где $\frac{4}{3}\pi r^3$ – объем дисперсной частицы, $(\rho - \rho_0)$ – разность между плотностью частицы дисперсной фазы и плотностью дисперсионной среды, g – ускорение свободного падения, ω – скорость оседания (седиментации) частицы – скорость движения частицы, η – вязкость дисперсионной среды, r – радиус частицы дисперсной фазы.

Тогда скорость седиментации можно рассчитать:

$$\omega = \frac{2r^2}{9\eta} \cdot (\rho - \rho_0) \cdot g \quad (2)$$

Согласно уравнению (2) с увеличением размера (радиуса) частицы дисперсной фазы и уменьшением вязкости среды скорость седиментации будет увеличиваться прямо пропорционально (Михеева Е.В., Пикула Н.П. Физическая и коллоидная химия./Учебное пособие для студентов ИГНД очного и заочного обучения. – Томск: Изд-во ТПУ, 2009. – 267 с.).

Авторы обнаружили свойство сочетания поливинилпирролидона с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль и глицерина влиять на размер частиц протеината серебра при растворении. В заявляемом техническом решении лекарственным веществом, является протеинат серебра, а в состав заявляемого технического решения входят глицерин и поливинилпирролидон с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль; которые при совместном применении и технологической обработке, которая является ноу-хау авторов, выполняют роль стабилизатора частиц коллоидного серебра.

Заявляемый состав антимикробного лекарственного препарата позволяет получить протеинат серебра в форме коллоидного раствора, обладающего большей седиментационной устойчивостью за счет уменьшения размера частиц коллоидного

серебра, характеризующийся средним значением размера частиц коллоидного серебра от 20 до 32 нм; при этом 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 5 до 20 нм; средним значением ζ -потенциала частиц коллоидного серебра от -0,3 до 1 мВ. Кроме того, это позволяет приготовить антимикробный лекарственный препарат пригодный для точного дозирования лечебного раствора только на очаг инфекции, особенно на слизистую поверхность тканей, например, в виде капель или в виде спрея.

В первом варианте способа получения антимикробного лекарственного препарата в форме коллоидного раствора, включающего протеинат серебра воду очищенную, глицерин и поливинилпирролидон с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль; характеризующегося средним значением размера частиц коллоидного серебра от 20 до 32 нм, при этом 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 5 до 20 нм, средним значением ζ -потенциала частиц коллоидного серебра от -0,3 до 1 мВ, при соотношении компонентов коллоидного раствора в мас. %, указанных выше, основные этапы осуществляют следующим образом:

- Поливинилпирролидон с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль растворяют в воде очищенной;

- К раствору поливинилпирролидона с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль при перемешивании добавляют глицерин;

- К раствору поливинилпирролидона с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль и глицерина при перемешивании добавляют протеинат серебра;

- Полученный раствор фильтруют, получая антимикробный лекарственный препарат в форме коллоидного раствора пригодный для упаковки в герметичный сосуд, выполненный с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе в виде спрея;

- Проводят упаковку антимикробного лекарственного препарата в герметичный флакон, выполненный с возможностью дисперсного распыления дозы через дозирующее устройство, в том числе в виде спрея, или с возможностью дозирования пипеткой, а также с возможностью хранения при комнатной температуре.

Во втором варианте способа получения антимикробного лекарственного препарата в форме коллоидного раствора, включающего протеинат серебра воду очищенную, глицерин и поливинилпирролидон с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль; характеризующегося средним значением размера частиц коллоидного серебра от 20 до 32 нм, при этом 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 5 до 20 нм, средним

значением ζ -потенциала частиц коллоидного серебра от -0,3 до 1 мВ, при соотношении компонентов коллоидного раствора в мас. %, указанных выше, основные этапы осуществляют следующим образом:

- Поливинилпирролидон с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль растворяют в воде очищенной;
- Вводят в полученный раствор протеина серебра с получением смеси;
- Высушивают полученную смесь;
- Формируют из смеси твердую лекарственную форму;
- Готовят раствор глицерина в воде очищенной;
- Растворяют твердую лекарственную форму в растворе глицерина в воде;
- Полученный раствор фильтруют, получая антимикробный лекарственный препарат в форме коллоидного раствора пригодный для упаковки в герметичный сосуд, выполненный с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе в виде спрея;
- Проводят упаковку антимикробного лекарственного препарата в герметичный флакон, выполненный с возможностью дисперсного распыления дозы через дозирующее устройство, в том числе в виде спрея, или с возможностью дозирования пипеткой, а также с возможностью хранения при комнатной температуре.

Заявляемое техническое решение характеризуется следующими **примерами**.

Пример 1

Для проведения подтверждающих исследований были приготовлены образцы антимикробного лекарственного препарата следующих составов:

Наименование компонента	Содержание в мас. %				
	Раствор 1	Раствор 2	Раствор 3	Раствор 4	Раствор 5
Протеинат серебра	2,0	1,0	2,0	5,0	2,0
Поливинилпирролидон с молярной массой 14000 г/моль	0,2	-	-		-
Поливинилпирролидон с молярной массой 70000 г/моль	-	0,1	0,2	0,5	-

Наименование компонента	Содержание в мас. %				
	Раствор 1	Раствор 2	Раствор 3	Раствор 4	Раствор 5
Динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,01	-	-	-	-
Глицерин	-	5	10	15	-
Вода очищенная	97,79	93,9	87,8	79,5	98,0

Раствор 1 получали по способу, раскрытому в патенте RU 2675628: таблетку, содержащую протеинат серебра в количестве 200 мг и поливинилпирролидон с молярной массой 14000 г/моль в количестве 20 мг, растворили в 10 мл воды очищенной.

Растворы 2-4 готовили в соответствии со способом, раскрытым в заявляемом техническом решении.

Для раствора 2 поливинилпирролидон с молекулярной массой 700000 г/моль в количестве 10 мг растворяли в воде очищенной, к раствору при перемешивании добавляли глицерин в количестве 500 мг, перемешивали, к раствору при перемешивании добавляли протеинат серебра в количестве 100 мг, перемешивали, фильтровали полученный раствор через фильтр с рейтингом 0,45 мкм.

Для раствора 3 поливинилпирролидон с молекулярной массой 700000 г/моль в количестве 20 мг растворяли в воде очищенной, к раствору при перемешивании добавляли глицерин в количестве 1000 мг, перемешивали, к раствору при перемешивании добавляли протеинат серебра в количестве 200 мг, перемешивали, фильтровали полученный раствор через фильтр с рейтингом 0,45 мкм.

Для раствора 4 поливинилпирролидон с молекулярной массой 700000 г/моль в количестве 50 мг растворяли в воде очищенной, к раствору при перемешивании добавляли глицерин в количестве 1500 мг, перемешивали, к раствору при перемешивании добавляли протеинат серебра в количестве 500 мг, перемешивали, фильтровали полученный раствор через фильтр с рейтингом 0,45 мкм.

Раствор 5 представлял собой лекарственный препарат Протаргол, раствор для местного применения, 2 % (серия 7012020, годен до II.2022).

Пример 2

Определение размера частиц коллоидного серебра в составе антимикробного лекарственного препарата проводили на базе ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» с применением метода фотон-корреляционной спектроскопии. Для измерений использовали Анализатор субмикронных частиц Beckman Coulter Delsa Nano C.

С помощью микродозатора наполняли кювету раствором образцов в количестве от 1 до 1,5 мл. Дополнительно, были сделаны по одному измерению разбавленных растворов - 50% образца 50% дистиллированной воды (для уменьшения поглощения образцов). Измерение проводили трижды.

В результате были получены следующие данные (подпись по оси X – «Диаметр, нм», по оси Y – «Нормированное распределение интенсивности»):

Для раствора 1 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 50,2 до 54,8 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 51,1 до 56,1 нм.

Для раствора 2 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 21,5 до 27,9 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 7,6 до 10,8 нм.

Для раствора 3 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 25,1 до 29,4 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 19,3 до 34,2 нм.

Для раствора средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 27,8 до 31,6 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 5,3 до 22,7 нм.

Для раствора 5 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 49,5 до 52,7 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 52,7 до 56,7 нм.

Пример 3

Определение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра в составе антимикробного лекарственного препарата проводили на базе ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» с применением метода электрофоретического рассеяния света. Для измерений использовали Анализатор субмикронных частиц Beckman Coulter Delsa Nano C.

С помощью микродозатора наполняли ячейку предназначенную, для измерений ζ -потенциала при высоких концентрациях образцов, в количестве 0,6-0,8 мл. Дополнительно, были сделаны по одному измерению разбавленных растворов: 0,3 мл в 0,7 мл дистиллированной воды. Измерения проводили согласно методике для прибора Delsa Nano C. Измерение проводили трижды.

В результате были получены следующие данные (подпись по оси X – «Мобильность, $\text{см}^2/\text{В с}$ », по оси Y – «Интенсивность»):

Для раствора 1 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,16 до 0,43 мВ.

Для раствора 2 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,08 до 0,19 мВ.

Для раствора 3 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 0,14 до 0,83 мВ.

Для раствора среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,32 до 0,44 мВ.

Для раствора среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,79 до 0,42 мВ.

Пример 4

Для определения вязкости дисперсионной среды готовили раствор следующего состава, мас. %:

Глицерин - 10

Поливинилпирролидон с молекулярной массой не менее от 700000 до 1000000 г/моль - 0,2

Вода очищенная – Остальное

Отдельно в качестве раствора сравнения готовили раствор поливинилпирролидона с молекулярной массой 14000 г/моль следующего состава, мас. %:

Поливинилпирролидон с молекулярной массой 14000 г/моль: 0,2

Вода очищенная – Остальное

При измерении использовали ротационный вискозиметр Fungilab Smart L, измерения проводились при температуре 25 С, что соответствует максимальной

температуре хранения антимикробного лекарственного препарата. В результате были получены следующие значения вязкости:

Испытуемый раствор	18,6 мПа*с
Раствор сравнения	14,2 мПа*с

Как видно из примера 4, вязкость дисперсионной среды коллоидного раствора антимикробного лекарственного препарата увеличилась в 1,3 раза, что в 1,3 раза замедлит скорость седиментации коллоидных частиц серебра.

В итоговом виде скорость седиментации можно рассчитать по следующей формуле, преобразуя значение радиуса как 1/2 значения диаметра:

$$\omega = \frac{2r^2}{9\eta} \cdot (\rho - \rho_0) \cdot g = \frac{2 \cdot \frac{d^2}{4}}{9\eta} \cdot (\rho - \rho_0) \cdot g = \frac{d^2}{18\eta} \cdot (\rho - \rho_0) \cdot g \quad (3)$$

Учитывая, что d_1 в известных технических решениях имеет среднее значение 50 нм, а в заявляемом техническом решении d_2 - 25 нм, вязкость $\eta_1=18,6$ мПа*с, а $\eta_2=14,2$ мПа*с, при прочих неизменных параметрах значения скоростей седиментации будут соотноситься как:

$$\frac{\omega_1}{\omega_2} = \frac{\frac{d_1^2}{18\eta_1} \cdot (\rho - \rho_0) \cdot g}{\frac{d_2^2}{18\eta_2} \cdot (\rho - \rho_0) \cdot g} = \frac{d_1^2 \cdot \eta_2}{d_2^2 \cdot \eta_1} \quad (4)$$

Подставляя установленные значения, получаем:

$$\frac{\omega_1}{\omega_2} = 5,2$$

Т.е. скорость седиментации частиц коллоидного серебра в известных технических решениях в 5,2 раз больше, чем в заявляемом, а значит срок хранения антимикробного лекарственного препарата должен составлять не менее 156 суток

Пример 5

Долгосрочное исследование стабильности антимикробного лекарственного препарата после вскрытия проводили в соответствии с требованиями, ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» Государственной фармакопеи РФ XIV издания. В ходе исследования образцы растворов 2, 3, 4, полученных по примеру 1 и помещенных во флаконы темного стекла, закупоренных насадками с возможностью распыления с контролем первого вскрытия, хранили при температуре от 15 до 25 °С, контролируя динамику показателей качества «Описание», «Щелочность»,

«Количественное определение», «Продукты разложения белка», «рН», «Микробиологическая чистота».

Предварительно образцы антимикробного лекарственного препарата подверглись вскрытию, что контролировали по отрыву соответствующего кольца на насадке, далее насадка надевалась назад.

Результаты исследования для раствора 2 приведены в таблице 4.

Результаты исследования для раствора 3 приведены в таблице 5.

Результаты исследования для раствора 4 приведены в таблице 6.

Согласно результатам исследования, растворы антимикробного лекарственного препарата в различных концентрациях обладают стабильностью на протяжении 2 лет.

Пример 6

Для подтверждения антимикробных свойств использовали испытываемые растворы 2, 3, 4 антимикробного лекарственного препарата, полученные в соответствии с примером 1.

Исследование антимикробного действия проводилось методом репликаций в соответствии с требованиями, ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота» Государственной фармакопеи РФ XIV издания, в качестве питательных сред для штаммов использовали следующие: среда №1; среда №2; среда №8. Тест - культуры микроорганизмов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella abony* IHE 103/39, *Staphylococcus aureus* 6538-P, *Candida albicans* 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 9642.

В результате были получены следующие данные:

	Тест - культуры микроорганизмов				
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella abony</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus brasiliensis</i>
Испытуемый раствор 2	-----	-----	+ + - -	-----	+ - - -
Испытуемый раствор 3	-----	-----	+ + - -	-----	+ - - -
Испытуемый раствор 4	-----	-----	+ - - -	-----	+ - - -
Контроль	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +

Условные обозначения:

---- полное подавление роста тест-культуры в опытных чашках.

++ -- частичное подавление роста тест-культуры в опытных чашках.

++++ рост тест-культуры в опытных чашках идентичен росту в контрольных чашках.

Как видно из примера, антимикробный лекарственный препарат в тех же условиях обеспечивает полное подавление роста штаммов *Escherichia coli*, *Salmonella abony*, а также обладает более ярко выраженным действием в отношении *Aspergillus brasiliensis*, что подтверждает наличие антимикробных свойств.

Пример 7

Для проведения подтверждающих исследований были приготовлены образцы антимикробного лекарственного препарата следующих составов аналогично примеру 1:

Наименование компонента	Содержание в мас. %				
	Раствор 1	Раствор 2	Раствор 3	Раствор 4	Раствор 5
Протеинат серебра	2,0	1,0	2,0	5,0	2,0
Поливинилпирролидон с молярной массой 14000 г/моль	0,2	-	-		-
Поливинилпирролидон с молярной массой 90000 г/моль	-	0,1	0,2	0,5	-
Динатриевая соль этилен-диаминтетрауксусной кислоты	0,01	-	-	-	-
Глицерин	-	5	10	15	-
Вода очищенная	97,79	93,9	87,8	79,5	98,0

Раствор 1 получали следующим образом :таблетку, содержащую протеинат серебра в количестве 200 мг и поливинилпирролидон с молярной массой 14000 г/моль в количестве 20 мг, растворили в 10 мл воды очищенной.

Растворы 2-4 готовили в соответствии с описанным выше способом.

Для раствора 2 брали поливинилпирролидон с молекулярной массой 900000 г/моль в количестве 10 мг растворяли в воде очищенной в количестве 9390 мг, к раствору при перемешивании добавляли глицерин в количестве 500 мг, перемешивали, к раствору

при перемешивании добавляли протеинат серебра в количестве 100 мг, перемешивали, фильтровали полученный раствор через фильтр с рейтингом 0,45 мкм.

Для раствора 3 брали поливинилпирролидон с молекулярной массой 900000 г/моль в количестве 20 мг растворяли в воде очищенной в количестве 8780 мг, к раствору при перемешивании добавляли глицерин в количестве 1000 мг, перемешивали, к раствору при перемешивании добавляли протеинат серебра в количестве 200 мг, перемешивали, фильтровали полученный раствор через фильтр с рейтингом 0,45 мкм.

Для раствора 4 брали поливинилпирролидон с молекулярной массой 900000 г/моль в количестве 50 мг растворяли в воде очищенной в количестве 7950 мг, к раствору при перемешивании добавляли глицерин в количестве 1500 мг, перемешивали, к раствору при перемешивании добавляли протеинат серебра в количестве 500 мг, перемешивали, фильтровали полученный раствор через фильтр с рейтингом 0,45 мкм.

Раствор 5 представлял собой лекарственный препарат Протаргол, раствор для местного применения, 2 % (серия 1032022, годен до IV.2024).

Пример 8

Определение размера частиц коллоидного серебра в составе антимикробного лекарственного препарата с использованием поливинилпирролидона молярной массой 90000 г/моль проводили с применением метода фотон-корреляционной спектроскопии аналогично примеру 2 материалов первоначальной заявки. Для измерений использовали Анализатор субмикронных частиц Beckman Coulter Delsa Nano C.

С помощью микродозатора наполняли кювету раствором образцов в количестве от 1 до 1,5 мл. Дополнительно, были сделаны по одному измерению разбавленных растворов - 50% образца 50% дистиллированной воды (для уменьшения поглощения образцов). Измерение проводили трижды.

В результате были получены следующие данные.

Для раствора 1 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 50,2 до 54,8 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 51,1 до 56,1 нм.

Для раствора 2 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 20,5 до 27,8 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 7,5 до 10,9 нм.

Для раствора 3 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 25,3 до 29,5 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 19,4 до 34,3 нм.

Для раствора 4 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 26,9 до 31,8 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 5,1 до 22,8 нм.

Для раствора 5 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 49,5 до 52,7 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 52,7 до 56,7 нм.

Пример 9

Определение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра в составе антимикробного лекарственного препарата с использованием поливинилпирролидона молярной массой 90000 г/моль проводили с применением метода электрофоретического рассеяния света аналогично примеру 3 материалов первоначальной заявки. Для измерений использовали Анализатор субмикронных частиц Beckman Coulter Delsa Nano C.

С помощью микродозатора наполняли ячейку предназначенную, для измерений ζ -потенциала при высоких концентрациях образцов, в количестве 0,6-0,8 мл. Дополнительно, были сделаны по одному измерению разбавленных растворов: 0,3 мл в 0,7 мл дистиллированной воды. Измерения проводили согласно методике для прибора Delsa Nano C. Измерение проводили трижды.

В результате были получены следующие данные.

Для раствора 1 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,16 до 0,43 мВ.

Для раствора 2 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,08 до 0,18 мВ.

Для раствора 3 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 0,14 до 0,83 мВ.

Для раствора 4 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,33 до 0,44 мВ.

Для раствора 5, среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,79 до 0,42 мВ.

Пример 10

Исследование стабильности антимикробного лекарственного препарата в форме коллоидного раствора после вскрытия проводили в соответствии с требованиями, ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» Государственной фармакопеи РФ XIV издания. В ходе исследования образцы антимикробного лекарственного препарата в форме коллоидного раствора 2, 3, 4, полученные по примеру 1 и помещенные во флаконы темного стекла, закупоренные крышкой с пипеткой с контролем первого вскрытия, хранили при температуре от 15 до 25 °С, контролируя динамику показателей качества «Описание», «Щелочность», «Количественное определение», «Продукты разложения белка», «рН», «Микробиологическая чистота».

Предварительно образцы антимикробного лекарственного препарата подверглись вскрытию, что контролировали по отрыву соответствующего кольца на крышке с пипеткой, далее крышку с пипеткой устанавливали на прежнее место.

Результаты исследования для раствора 2 приведены в таблице 1.

Результаты исследования для раствора 3 приведены в таблице 2.

Результаты исследования для раствора 4 приведены в таблице 3.

Согласно результатам исследования, растворы антимикробного лекарственного препарата с использованием поливинилпирролидона молярной массой 90000 г/моль в различных концентрациях обладают стабильностью на протяжении 6 месяцев (180 суток), как и у антимикробного лекарственного препарата в примере 5 материалов первоначальной заявки. что значительно больше известных аналогов.

Пример 11

Для подтверждения антимикробных свойств препарата с использованием поливинилпирролидона молярной массой 90000 г/моль использовали испытуемые растворы 2, 3, 4 антимикробного лекарственного препарата в форме коллоидного раствора, полученные в соответствии с примером 7.

Исследование антимикробного действия проводилось методом репликаций в соответствии с требованиями, ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота» Государственной фармакопеи РФ XIV издания, в качестве питательных сред для штаммов использовали следующие: среда №1; среда №2; среда №8. Тест - культуры микроорганизмов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella abony* IHE 103/39, *Staphylococcus aureus* 6538-P, *Candida albicans* 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 9642.

В результате были получены следующие данные:

	Тест - культуры микроорганизмов				
	Escherichia coli	Salmonella abony	Staphylococcus aureus	Candida albicans	Aspergillus brasiliensis
Испытуемый раствор 2	-----	-----	++--	-----	+---
Испытуемый раствор 3	-----	-----	++--	-----	+---
Испытуемый раствор 4	-----	-----	+---	-----	+---
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++

Условные обозначения:

----- полное подавление роста тест-культуры в опытных чашках.

++-- частичное подавление роста тест-культуры в опытных чашках.

++++ рост тест-культуры в опытных чашках идентичен росту в контрольных чашках.

Как видно из примера, антимикробный лекарственный препарат с использованием поливинилпирролидона молярной массой 90000 г/моль также обеспечивает полное подавление роста штаммов патогенных бактерий, что подтверждает наличие антимикробных свойств, как и у антимикробного лекарственного препарата в примере 6 материалов первоначальной заявки.

Пример 12

Определение размера частиц коллоидного серебра в составе антимикробного лекарственного препарата проводили с применением метода фотон-корреляционной спектроскопии. В результате были получены следующие данные :

Для раствора 1 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 50,2 до 54,8 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 51,1 до 56,1 нм.

Для раствора 2 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 21,5 до 27,9 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 7,6 до 10,8 нм.

Для раствора 3 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 25,1 до 29,4 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 19,3 до 34,2 нм.

Для раствора 4 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 27,8 до 31,6 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 5,3 до 22,7 нм.

Для раствора 5 средний диаметр частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 49,5 до 52,7 нм. 50 % частиц коллоидного серебра имеют размер от 52,7 до 56,7 нм.

Пример 13

Определение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра в составе антимикробного лекарственного препарата проводили с применением метода электрофоретического рассеяния света. В результате были получены следующие данные.

Для раствора 1 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,16 до 0,43 мВ.

Для раствора 2 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,08 до 0,19 мВ.

Для раствора 3 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от 0,14 до 0,83 мВ.

Для раствора 4 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,32 до 0,44 мВ.

Для раствора 5 среднее значение ζ -потенциала частиц коллоидного серебра лежит в диапазоне значений от -0,79 до 0,42 мВ.

Преимуществами заявляемого технического решения являются:

1). Уменьшение размера частиц коллоидного серебра в составе антимикробного лекарственного препарата с сохранением значения ζ -потенциала частиц коллоидного серебра;

2). Увеличение срока хранения антимикробного лекарственного препарата;

3). Снижение раздражающего эффекта за счет введения в состав антимикробного лекарственного препарата глицерина;

4). Увеличение времени удерживания антимикробного лекарственного препарата на поверхности слизистых оболочек при применении за счет введения в состав глицерина и поливинилпирролидона с молекулярной массой от 700000 до 1000000 г/моль;

5). Простота исполнения при промышленном производстве.

Таблица 1

Время хранения, сутки	Наименование показателей качества					
	Описание	Щелочность	Количественное определение, %	Продукты разложения белка	pH	Микробиологическая чистота
Норма	Раствор от коричневого до темно-коричневого цвета	Отсутствие розового окрашивания при проведении качественной реакции	от 0,95 до 1,05 %	Отсутствие запаха аммиака	От 6,0 до 7,5	Категория 2
0 (первоначально)	Раствор темно-коричневого цвета	Розовое окрашивание отсутствует	1,02	Запах аммиака отсутствует	7,01	Соответствует
90			1,01		7,01	
180			1,01		7,05	

Таблица 2

Время хранения, сутки	Наименование показателей качества					
	Описание	Щелочность	Количественное определение, %	Продукты разложения белка	pH	Микробиологическая чистота
Норма	Раствор от коричневого до темно-коричневого цвета	Отсутствие розового окрашивания при проведении качественной реакции	от 2,9 до 3,1 %	Отсутствие запаха аммиака	От 6,0 до 7,5	Категория 2

0 (первоначально)	Раствор темно-коричневого цвета	Розовое окрашивание отсутствует	3,0	Запах аммиака отсутствует	7,1	Соответствует
90			3,01		7,12	
180			3,01		7,12	

Таблица 3

Время хранения, сутки	Наименование показателей качества					
	Описание	Щелочность	Количественное определение, %	Продукты разложения белка	pH	Микробиологическая чистота
Норма	Раствор от коричневого до темно-коричневого цвета	Отсутствие розового окрашивания при проведении качественной реакции	от 4,85 до 5,15 %	Отсутствие запаха аммиака	От 6,0 до 7,5	Категория 2
0 (первоначально)	Раствор темно-коричневого цвета	Розовое окрашивание отсутствует	4,92	Запах аммиака отсутствует	7,21	Соответствует
90			4,94		7,21	
180			4,92		7,2	

Таблица 4

Время хранения, мес.	Наименование показателей качества					
	Описание	Щелочность	Количественное определение, %	Продукты разложения белка	pH	Микробиологическая чистота
Норма	Раствор от коричневого до темно-коричневого цвета	Отсутствие розового окрашивания при проведении качественной реакции	от 0,95 до 1,05 %	Отсутствие запаха аммиака	От 6,0 до 7,5	Категория 2
0 (первоначально)	Раствор темно-коричневого цвета	Розовое окрашивание отсутствует	1,02	Запах аммиака отсутствует	7,0 2	Соответствует
3			1,00		7,0 0	
6			1,00		7,0 5	
9			1,02		7,0 5	
12			1,01		7,0 2	
24			1,00		7,0 0	

Таблица 5

Время хранения, мес.	Наименование показателей качества					Микробиологическая чистота
	Описание	Щелочность	Количественное определение, %	Продукты разложения белка	pH	
Норма	Раствор от коричневого до темно-коричневого цвета	Отсутствие розового окрашивания при проведении качественной реакции	от 2,9 до 3,1 %	Отсутствие запаха аммиака	От 6,0 до 7,5	Категория 2
0 (первоначально)	Раствор темно-коричневого цвета	Розовое окрашивание отсутствует	2,99	Запах аммиака отсутствует	7,1	Соответствует
3			3,00		7,15	
6			3,02		7,1	
9			3,05		7,05	
12			3,00		7,1	
24			3,00		7,1	

Таблица 6

Время хранения, мес.	Наименование показателей качества					
	Описание	Щелочность	Количественное определение, %	Продукты разложения белка	pH	Микробиологическая чистота
Норма	Раствор от коричневого до темно-коричневого цвета	Отсутствие розового окрашивания при проведении качественной реакции	от 4,85 до 5,15 %	Отсутствие запаха аммиака	От 6,0 до 7,5	Категория 2
0 (первоначально)	Раствор темно-коричневого цвета	Розовое окрашивание отсутствует	4,9	Запах аммиака отсутствует	7,2 2	Соответствует
3			4,95		7,2	
6			4,92		7,2	
9			4,9		7,1 8	
12			4,95		7,2	
24			4,9		7,2	

Формула изобретения

1. Антимикробный лекарственный препарат в форме коллоидного раствора, **включающий** протеинат серебра, воду очищенную, глицерин и поливинилпирролидон с молекулярной массой от 700000 до 900000 г/моль; **характеризующийся** средним значением размера частиц коллоидного серебра от 20 до 32 нм, значением размера 50 % частиц коллоидного серебра от 5 до 20 нм; средним значением ζ -потенциала частиц коллоидного серебра от -0,3 до 0,83 мВ, соотношением компонентов коллоидного раствора в мас. %:

Протеинат серебра	1 – 5
Глицерин	5 – 15
Поливинилпирролидон с молекулярной массой от 700000 до 900000 г/моль	0,1 – 0,5
Вода очищенная	остальное.

2. Антимикробный лекарственный препарат по п.1, в качестве протеината серебра **включает** протеинат серебра сильного действия.

3. Антимикробный лекарственный препарат по п.1, в качестве протеината серебра **включает** протеинат серебра мягкого действия.

4. Антимикробный лекарственный препарат по п.1, в качестве воды очищенной **включает** воду для инъекций.

5. Способ получения антимикробного лекарственного препарата в форме коллоидного раствора, **включающий** использование протеината серебра; воды очищенной, глицерина и поливинилпирролидона с молекулярной массой от 700000 до 900000 г/моль; приготовление раствора путем растворения в воде очищенной поливинилпирролидона с молекулярной массой от 700000 до 900000 г/моль и глицерина, введение в полученный раствор протеината серебра, перемешивание до растворения, фильтрацию с получением коллоидного раствора, **характеризующийся** средним значением размера частиц коллоидного серебра от 20 до 32 нм; значением размера 50 % частиц коллоидного серебра от 5 до 20 нм; средним значением ζ -потенциала частиц коллоидного серебра от -0,3 до 0,83 мВ; содержанием компонентов коллоидного раствора в мас. %:

Протеинат серебра	1 – 5
Глицерин	5 – 15

Поливинилпирролидон с молекулярной массой от 700000 до 900000 г/моль	0,1 – 0,5
Вода очищенная	остальное.

6. Способ по п.5, **включающий** использование в качестве протеината серебра протеинат серебра сильного действия.
7. Способ по п.5, **включающий** использование в качестве протеината серебра протеинат серебра мягкого действия.
8. Способ по п.5, **включающий** использование в качестве воды очищенной воду для инъекций.
9. Способ по п.5, **характеризующийся тем, что** лекарственный препарат в форме коллоидного раствора пригоден для упаковки в герметичный сосуд, выполненный с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе в виде спрея.
10. Способ получения антимикробного лекарственного препарата в форме коллоидного раствора, **включающий** использование протеината серебра; воды очищенной, глицерина и поливинилпирролидона с молекулярной массой от 700000 до 900000 г/моль; приготовление раствора поливинилпирролидона в воде очищенной; введение в полученный раствор протеината серебра с получением смеси, высушивание полученной смеси; формирование твердой лекарственной формы; приготовление раствора глицерина в воде очищенной; растворение в последнем твердой лекарственной формы; фильтрации полученного раствора, получении антимикробного лекарственного препарата в форме коллоидного раствора, **характеризующийся** средним значением размера частиц коллоидного серебра от 20 до 32 нм; значением размера 50 % частиц коллоидного серебра от 5 до 20 нм; средним значением ζ -потенциала частиц коллоидного серебра от -0,3 до 0,83 мВ; содержанием компонентов коллоидного раствора в мас. %:

Протеинат серебра	1 – 5
Глицерин	5 – 15
Поливинилпирролидон с молекулярной массой от 700000 до 900000 г/моль	0,1 – 0,5
Вода очищенная	остальное

11. Способ по п.10, **включающий** использование в качестве протеината серебра протеинат серебра сильного действия.

12. Способ по п.10, **включающий** использование в качестве протеината серебра протеинат серебра мягкого действия.
13. Способ по п.10, **включающий** использование в качестве воды очищенной воду для инъекций.
14. Способ по п.10, **характеризующийся тем, что** лекарственный препарат в форме коллоидного раствора пригоден для упаковки в герметичный сосуд, выполненный с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе в виде спрея.
15. Способ по п.10, **характеризующийся тем, что** твердая лекарственная форма выполнена в виде порошка, в виде гранул или таблетки.
16. Способ по п.10, **характеризующийся тем, что** масса твердой лекарственной формы составляет от 44 до 550 мг.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

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

Номер евразийской заявки:

202490382А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
См. дополнительный лист

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

A61K 33/00, 33/38, A61K 47/00, 47/10, 47/32, 47/64, A61K 9/00, 9/10, A61P 31/00, B01J 13/00, B82Y 5/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, Google

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
D, Y	RU 2563238 C1 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ ОБНОВЛЕНИЕ") 2015-09-20 п.п. 1-5, 13-15 формулы изобретения	1-16
Y	EA 202200058 A1 (АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ ОБНОВЛЕНИЕ") 2022-09-29 п.п. 1-4, 6-14, 16-24, 26-29 формулы изобретения	1-16
Y	EA 201900018 A1 (УЧРЕЖДЕНИЕ БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА "НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ" (НИИ ФХП БГУ)) 2020-05-29 формула изобретения	1-16
A	SAEB Amr T.M. et al. Production of Silver Nanoparticles with Strong and Stable Antimicrobial Activity against Highly Pathogenic and Multidrug Resistant Bacteria. THE SCIENTIFIC WORLD JOURNAL, 2014, 9 p. doi: 10.1155/2014/704708	1-16

 последующие документы указаны в продолжении графы

* 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

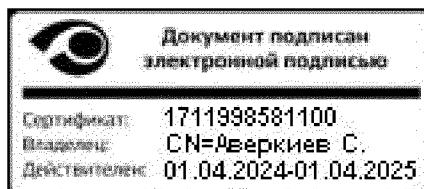
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«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 августа 2024 (26.08.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202490382

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

A61K 33/38 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
B01J 13/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

СПК:

A61K 33/38
A61K 47/10
A61K 47/32
A61K 47/64
A61K 9/10
A61P 31/00
B01J 13/00
B82Y 5/00