

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
06 июля 2023 (06.07.2023)



(10) Номер международной публикации
WO 2023/126644 A1

(51) Международная патентная классификация:

A61K 35/74 (2015.01) A61J 3/00 (2006.01)
C12N 1/00 (2006.01) A01N 63/20 (2020.01)
C12M 1/38 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)

CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) Номер международной заявки: РСТ/ВВ2021/062381

(22) Дата международной подачи:
28 декабря 2021 (28.12.2021)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(71) Заявитель: АВСИСТЕМС ИНК. (AVSYSTEMS
INC.) [US/US]; 54, Харпсичорд ТПКЕ Стэмфорд, Кон-
нектикут, 06903, Connecticut (US).

(72) Изобретатели: КОРНИЛОВА, Альбина Алексан-
дровна (KORNILOVA, Albina Aleksandrovna); 5-
ая улица Ямского поля, д.27, кв.21 Москва, 125124,
Moscow (RU). КОРНИЛОВ, Игорь Вадимович
(KORNILOV, Igor Vadimovich); 5-я улица Ямского по-
ля, д.27, кв.21 Москва, 125124, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,

(54) Title: ANTI-INFECTIVE AGENT FOR HUMANS AND ANIMALS AND METHOD FOR PRODUCING AND USING SAME

(54) Название изобретения: СРЕДСТВО ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ОБРАБОТКИ ЧЕЛОВЕКА ИЛИ ЖИВОТНЫХ,
СПОСОБ ЕГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Abstract: An anti-infective agent for humans and animals contains metabolites given off by microorganisms that are symbiotic with human microbiota or by microorganisms that are friendly to the human body in response to a stress effect inflicted on said organisms. The claimed method of production includes cultivating the aforementioned microorganisms in a culture medium and then subjecting them to a life-inhibiting physical effect and maintaining same to generate protective metabolites. The obtained agent is introduced into a human or animal body. The invention provides an inhibitory effect on infection, while at the same time activating the natural microflora and local immune response of a human or animal.

(57) Реферат: Средство противoinфекционной обработки человека или животного содержит метаболиты, выделенные симбиотическими микроорганизмами микробиоты человека или микроорганизмами, дружественными человеческому организму, в результате предварительно осуществленного стрессового воздействия на эти организмы. Способ изготовления включает выращивание указанных микроорганизмов в питательной среде с последующим помещением под жизнеугнетающее физическое воздействие и выдерживание для выработки защитных метаболитов. Полученное средство вносится в организм человека или животного. Изобретение обеспечивает угнетающее действие на инфекцию, активируя при этом естественную микрофлору и местный иммунный ответ человека или животного.



WO 2023/126644 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ СРЕДСТВО ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ОБРАБОТКИ ЧЕЛОВЕКА ИЛИ ЖИВОТНЫХ, СПОСОБ ЕГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ.

Группа изобретений относится к области гигиены и санитарии, конкретно к области обеспечения общественного здравоохранения, а именно, к средствам профилактики распространения и лечения бактериальных и вирусных инфекций (противоинфекционным средствам), включая коронавирусную инфекцию COVID-19, вызываемую вирусом SARS-CoV-2 и его вариантами, а также к способам изготовления и применения средства для проведения противоинфекционной обработки, человека или животных, а также стимулирования их сопротивляемости инфекциям и другим вредным воздействиям.

Для профилактики распространения бактериальных и вирусных инфекций применяют различные средства дезинфекции.

Известно техническое решение по патенту на полезную модель КНР №CN204275091 (опубликовано 22.04.2015), в котором в качестве средства дезинфекции использован ультрафиолет.

Недостатком средства является обязательная защита глаз и открытых участков кожи человека во избежание их повреждения ультрафиолетовым излучением. О недопустимости применения ультрафиолета для профилактики коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 особо отмечает Всемирная организация здравоохранения (далее – ВОЗ) на своем сайте (<https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>).

Известно техническое решение по патенту на полезную модель РФ №201671 (опубликована 28.12.2020), в котором в качестве средства дезинфекции использован озон и бактерицидный облучатель. При этом дезинфекция обеспечивается сочетанием воздушно-озоновой смеси с рассеянным ультрафиолетовым излучением.

Недостатком технического решения является то, что используемый озон – газ, токсичный при вдыхании, который относится к веществам первого класса опасности с остронаправленным механизмом действия, причем предельно допустимая концентрация (ПДК) озона в воздухе составляет 0,1 мг/м³ (ГОСТ 12.1.005-88), в связи с чем при использовании устройства необходимо применять индивидуальные средства защиты глаз и органов дыхательной системы.

Из уровня техники известны дезинфицирующие средства хлоркислородных и гидропироксидных соединений с рН 7,0-8,0 и концентрацией активных веществ не более 0,05% распыляемых на одежду и кожу человека в виде холодного тумана в дезинфекционной кабине http://a-zdor.ru/catalog/disinfectant_complexes/ (опубликовано 03.08.2020).

Недостатком указанного технического решения является то, что хлоркислородные и гидропироксидные соединения при контакте с кожей и слизистыми оболочками вызывают их раздражение, могут привести к дерматитам и некрозу. Это исключает использование технического решения без применения индивидуальных средств защиты глаз и органов дыхательной системы. О недопустимости нанесения на кожу и вдыхания таких дезинфицирующих средств при профилактике коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 особо заявляет ВОЗ на своем сайте (<https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>).

ВОЗ для профилактики распространения бактериальных и вирусных инфекций, включая коронавирусную инфекцию COVID-19, вызываемую вирусом SARS-CoV-2, рекомендует часто мыть руки спиртосодержащим

средством или водой с мылом, указывая, что эта мера позволит устранить возможное микробное загрязнение рук, в том числе вирусное (<https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>).

Недостатком всех указанных средств дезинфекции является их негативное воздействие на микробиоту (далее также – микрофлора) человека (сообщества симбиотических микроорганизмов (далее также – симбионты)), обитающих в теле и на теле человека, в том числе на кожных покровах), которая является составной частью иммунной системы человека. Все эти средства дезинфекции подавляют не только инфекционную, но и полезную микрофлору, снижая общий иммунитет человека.

Из уровня техники не известны способы целевого получения метаболитов симбиотических микроорганизмов, повышающих активность симбиотических микроорганизмов, находящихся на теле или в теле человека.

Из уровня техники известны способы внесения в организм метаболитов симбиотических микроорганизмов через пищеварительную систему с целью восстановления микробиоты желудочно-кишечного тракта.

Недостатком указанного технического решения является то, что пищеварительная система разрушает часть полезных веществ метаболитов.

Техническим результатом, на получение которого направлена группа изобретений, является создание средства противoinфекционной обработки человека или животных, которое оказывает угнетающее действие на инфекцию, активируя при этом естественную микрофлору человека и местный иммунный ответ, а также способов его изготовления и применения.

Технический результат достигается в средстве противoinфекционной обработки человека или животных, состоящем из

метаболитов, выделенных симбиотическими микроорганизмами микробиоты человека или микроорганизмов дружественных человеческому организму в результате предварительно осуществленного стрессового (жизнеугнетающего) воздействия на эти организмы.

Такие метаболиты, в том числе содержащие специфичные защитные вещества имеющие строение пептидогликанов, гликопротеинов и пептидов, оказывают стимулирующее действие на иммунный ответ клеток организма человека, связываясь с поверхностными белками этих клеток. При этом они являются модуляторами роста большинства представителей нормальной микрофлоры человека как молекулы обеспечивающие чувство кворума (quorum sensing) (Патент РФ №2534617, опубликован 27.11.2014 г.). В составе полученного метаболома (комплекса метаболитов) также присутствуют цитостатические и противовоспалительные вещества. Кроме того, указанные вещества в смеси с аминокислотами, триглицеридами, металлопротеинами и белками, входящими в состав экзо и эндо метаболитов, оказывают угнетающее действие на патогенные и условно патогенные микроорганизмы и вирусы.

Технический результат также достигается в способе изготовления средства противoinфекционной обработки человека или животных, в котором в питательной среде выращивают разрешенные к применению, входящие в микробиом человека, или дружественные нормальной микрофлоре человека штаммы микроорганизмов, после чего помещают под жизнеугнетающее физическое воздействие, далее выдерживают для выработки защитных метаболитов, которые затем выделяют, путем отделения осадка жидкости.

Предпочтительно в качестве питательной среды, использовать композицию, состоящую из следующих компонентов с биогенной концентрацией от 0,001 до 30 г/л:

— Панкреатический гидролизат казеина (20,0-30,0 г/л);

- Экстракт пекарских дрожжей (2,5-5,0 г/л);
- Бактопептон (8,0-12,0 г/л);
- Мясной экстракт (8,0-12,0 г/л);
- Рыбный гидролизат (5,0-7,0 г/л);
- Твин 80 (0,5-1,0 г/л);
- Дрожжевой экстракт (5,0-10,0 г/л);
- Дрожжевой автолизат (25,0-50,0 г/л);
- Мультивитаминный комплекс (1,0-1,5 г/л);
- Пищевые полиолы (1-10 г/л);
- Растительное масло (0,05-0,15 г/л);
- Флавоноиды (0,1-0,2 г/л);
- Глюкоза (7,5-20 г/л);
- Лактоза (0,5-2,5 г/л);
- Цистеин (0,4-0,5 г/л);
- Крахмал (0,4-0,5 г/л);
- Пектин (0,001-0,003 г/л);
- Бактотриптон (0,5-1,0 г/л);
- Резазурин (0,00005-0,0001 г/л);
- $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ (0,02-0,06 г/л);
- CaCO_3 (0,5-1,0 г/л);
- Хлорфеноловый красный (0,04-0,1 г/л);
- Обезжиренное молоко (50-100 г/л);
- NaCl (0,01-0,1 г/л);
- Аммоний лимоннокислый (0,5-2,0 г/л);
- Аммоний уксуснокислый (1,0-3,0 г/л);
- Кислота аскорбиновая (0,1-0,5 г/л);
- Натрий уксуснокислый (1,0-5,0 г/л);
- $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,1-0,5 г/л);
- $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,03-0,05 г/л);

- Na_2HPO_4 (1,0-2,0 г/л);
- KH_2PO_4 (0,3-0,7 г/л);
- K_2HPO_4 (0,3-0,7 г/л);
- $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,035-0,075 г/л);
- Агар (0,1-15,0 г/л);
- Микронутриенты (0,5-1,0).

Предпочтительно смешивают от 2 до 100 видов симбионтов человека, в равных долях, или с отклонением до 99,9% от доли, т.е. от 1:1 до 1:0,001 частей или используют биомассу одного штамма.

Предпочтительно каждый штамм выращивают отдельно общепринятым в биотехнологии способом в оптимальных для данного вида микроорганизмов условиях до достижения значения численности живых клеток не ниже $1 \cdot 10^9$ КОЕ/мл.

Предпочтительно в качестве жизнеугнетающего физического воздействия применяют воздействие температурным шоком (изменение температуры на 15-40 °С за промежуток времени от 1 до 60 минут), и/или гравитационным, и/или ударным, и/или ударно-кавитационным воздействием.

Предпочтительно выбирают время жизнеугнетающей обработки смеси биомасс штаммов из диапазона 1 - 20 минут.

Предпочтительно перед началом выделения метаболитов смесь выдерживают не менее 20 минут после жизнеугнетающей обработки при температуре от +20 до +28 °С для выработки метаболитов.

Предпочтительно метаболиты выделяют несколькими этапами центробежной сепарации, при этом варьируют величину центробежного ускорения от 3000G до 21000G, время центробежного воздействия от 1 мин до 60 мин и температуру от +2 до +25 °С.

Предпочтительно объединяют полученные после отделения осадка жидкости в пропорциях в соответствии с формулой материального баланса при смешении жидкостей разной плотности:

$$V_k \cdot \rho_k = V_1 \cdot \rho_1 + V_2 \cdot \rho_2 + V_3 \cdot \rho_3 + V_n \cdot \rho_n,$$

где: V_1 и V_n – объём надосадочной жидкости №1 и n, мл; ρ_1 и ρ_n – плотность надосадочной жидкости №1 и n, г/мл; V_k – конечный объём, мл; ρ_k – конечная плотность, г/мл.

Технический результат достигается также в способе использования средства противоинойфекционной обработки человека или животных, в котором внесение в организм разработанного средства противоинойфекционной обработки человека или животных осуществляют путем нанесения на кожу, и/или в ротоглотку, и/или в носоглотку, и/или на внешние половые органы, и/или путём введения во внутренние половые органы, и/или путём введения в анальное отверстие, и/или посредством микрокапельного орошения лёгких и/или инъекций, и/или помещения организма в холодный туман.

В одном из вариантов использования средство противоинойфекционной обработки человека или животных предварительно смешивают с матрицей вспомогательного вещества, причем смешение средства противоинойфекционной обработки человека или животных с матрицей вспомогательного вещества производят в асептических условиях до достижения биологически активной концентрации с содержанием концентрата метаболитов в матрице от 0,1 до 99,9%.

Предпочтительно средство противоинойфекционной обработки человека или животных или средство противоинойфекционной обработки человека или животных, смешанное с матрицей, после изготовления подвергают стерилизующей фильтрации.

В одном из вариантов осуществления способа в качестве вспомогательного вещества применяют изотонический раствор, и/или природную минеральную воду, и/или водный раствор морской соли.

Указанный вариант способа используется при производстве спреев и полосканий для нанесения на кожу, в ротоглотку, в носоглотку, на половые органы, на кожу вокруг глаз, на внутреннюю поверхность

лёгких.

В одном из вариантов осуществления способа из концентрата смешанного с матрицей вспомогательного вещества формируют пастилки, леденцы или таблетки для рассасывания в ротовой полости.

В одном из вариантов осуществления способа концентрат, смешанный с матрицей вспомогательного вещества, наносят методом пропитки с возможной последующей стадией высушивания на салфетки, или пластыри, или патчи.

В одном из вариантов осуществления способа для применения в виде инъекций, в качестве вспомогательного вещества применяют воду для инъекций.

В одном из вариантов осуществления способа концентрат, смешанный с матрицей вспомогательного вещества, наносят методом пропитки с возможной последующей стадией высушивания на тампоны для назального или вагинального введения.

В одном из вариантов осуществления способа из концентрата, смешанного с матрицей вспомогательного вещества, формируют суппозитории, в том числе для производстве свечей для анального или вагинального введения.

Группа изобретений реализована в средстве противoinфекционной обработки человека или животных, полученном в результате кратковременного жизнеугнетающего (ударно-кавитационной волной) воздействия на смесь биомасс бактерий входящих в микробиом человека или дружественных нормальной микрофлоре человека.

В качестве источника защитных метаболитов использовали биомассу пробиотических бактерий, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Vulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* с содержанием живых клеток не менее $1,0 \cdot 10^9$ КОЕ/мл и не более $9,9 \cdot 10^9$ КОЕ/мл, выращенных на отдельных питательных средах, включающих в себя биогенные для каждого штамма наборы веществ из следующего списка компонентов с концентрацией от

0,001 до 30 г/л:

- Панкреатический гидролизат казеина (28,0 г/л);
- Экстракт пекарских дрожжей (4,0 г/л);
- Бактопептон (9,0 г/л);
- Мясной экстракт (9,0 г/л);
- Рыбный гидролизат (6,5 г/л);
- Твин 80 (0,6 г/л);
- Дрожжевой экстракт (6,5 г/л);
- Дрожжевой автолизат (34,0 г/л);
- Мультивитаминный комплекс (1,3 г/л);
- Пищевые полиолы (9,5 г/л);
- Растительное масло (0,15 г/л);
- Флавоноиды (0,1 г/л);
- Глюкоза (20,0 г/л);
- Лактоза (2,5 г/л);
- Цистеин (0,45 г/л);
- Крахмал (0,45 г/л);
- Пектин (0,003 г/л);
- Бактотриптон (0,75 г/л);
- Резазурин (0,0001 г/л);
- $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ (0,03 г/л);
- CaCO_3 (0,5 г/л);
- Хлорфеноловый красный (0,05 г/л);
- Обезжиренное молоко (75 г/л);
- NaCl (0,1 г/л);
- Аммоний лимоннокислый (2,0- г/л);
- Аммоний уксуснокислый (2,5 г/л);
- Кислота аскорбиновая (0,5 г/л);
- Натрий уксуснокислый (1,5 г/л);

- $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,3 г/л);
- $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,04 г/л);
- Na_2HPO_4 (1,0 г/л);
- KH_2PO_4 (0,6 г/л);
- K_2HPO_4 (0,6 г/л);
- $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,04 г/л);
- Агар (14,0 г/л);
- Микронутриенты (0,9 г/л).

Биомассы микроорганизмов смешивали в равных долях. Общую смесь биомасс подвергали жизнеугнетающему воздействию с помощью ударно-кавитационной установки, производящей низкочастотные и высокочастотные колебания, частоты которых лежат, соответственно, в области 8...20 кГц и 70...250 МГц.

Для формирования ударно-кавитационного воздействия в установке использовали дистиллированную воду (удельное электрическое сопротивление 2 кОм·м), объемом 50 - 250 литров.

Давление воды в кавитационном устройстве составляло 250 - 600 атм, при этом ударно-кавитационная волна формировалась в результате ударно-кавитационного воздействия на молибденовую пластину сверхзвуковой струи воды с начальным диаметром струи воды на выходе из канала в интервале от 0.3 до 1 мм.

Смесь биомасс для обработки находилась в пластиковой ёмкости. Обрабатываемая поверхность представляла собой окружность с диаметром 3-6 см с непрерывной сменой обрабатываемой поверхности. Это обеспечивалось тем, что во время обработки ударно-кавитационной волной смесь биомасс непрерывно перемешивалась (80-100 об/мин) с помощью магнитной мешалки со стерилизуемым магнитным якорем. При этом расстояние поверхности перемешиваемой биомассы от источника ударно-кавитационных волн составляло 15-20 см. Время жизнеугнетающей обработки волнами, образуемыми ударно-кавитационным воздействием на

молибденовую пластину, смеси биомасс объемом 0,75-1,5 литра составляло 3 минуты.

После стрессового воздействия смесь биомасс для выработки целевых веществ выдерживалась в течение 60 минут при температуре +25° С. При этом в клетках бактерий, а также в смеси биомасс был сформирован специфичный тип защитных веществ имеющих строение пептидогликанов, гликопротеинов и пептидов. Образование защитных стрессовых белков в ответ на стрессовое воздействие и защитная роль стрессовых белков подтверждается фактами гибели клеток *in vivo* и *in vitro* при введении ингибиторов синтеза белка в период действия стрессора. (Молекулярная биология: стресс-реакции клетки: учеб. пособие для вузов. Е. Н. Прошкина, И. Н. Юраниева, А. А. Москалев. М.: Издательство Юрайт, 2018. — 101 с.).

После этого смесь биомасс поместили на хранение при температуре от +2 до +8° С до этапа выделения целевых метаболитов.

Концентрат защитных метаболитов выделяли в несколько этапов центробежной сепарации, при этом варьировали величину центробежного ускорения от 3000G до 21000G, а время центробежного воздействия от 1 мин до 60 мин и температуру от +2 до + 8°С.

Полученный концентрат защитных метаболитов смешивали с изотоническим раствором (NaCl 9 г/л) до достижения содержания метаболитов <30% и изотонического раствора >70% Полученную смесь подвергали стерилизующей фильтрации мембраной с размером пор 0,22 мкм.

По результатам испытаний концентрата защитных метаболитов на содержание токсичных элементов показано, что содержание ртути в полученном концентрате защитных метаболитов составило менее 0,05 мг/кг, свинца менее 0,2 мг/кг, мышьяка менее 0,2 мг/кг (ГОСТ 33022-2014).

По результатам испытаний концентрата защитных метаболитов по токсикологическим показателям показано отсутствие общетоксического действия (ГОСТ 33506-2015 п.9).

Показано отсутствие раздражающего и сенсибилизирующего действия

(ГОСТ 33483-2015)

По результатам испытаний антимикробной активности концентрата защитных метаболитов показано, что полученный концентрат защитных метаболитов обладает антимикробным действием в отношении *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. Также в присутствии жидкости концентрата зафиксировано отсутствие роста микроорганизмов всех тест-штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, рода *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*.

Зафиксирована противовирусная активность образца в отношении *Rotavirus*, *Coronaviridae*, *Adenoviridae*, *Hepatitis viruses* (HBV, HCV), *Retroviridae*, *Herpesviridae*, *Influenzavirus* (в т.ч. A/H1N1, A/H5N1).

С образцом полученного концентрата защитных метаболитов проведены следующие доклинические исследования.

Все описанные ниже исследования проведены в четырех независимых экспериментах в разные дни с четырьмя стоками образца раствора концентрата метаболитов и контрольного раствора. В четырех независимых экспериментах была выявлена полная повторяемость полученных результатов.

Оценка цитотоксического действия предоставленного образца раствора концентрата метаболитов и контрольного раствора в культуре клеток MDCK (в т.ч. в присутствии вируса гриппа A(H1N1)pdm09) посредством визуального учета и с использованием МТТ-теста.

Контрольный раствор незначительно изменял морфологию клеток MDCK

Образец раствора концентрата метаболитов при инкубировании в культуре клеток MDCK (в т.ч. в присутствии вируса гриппа A(H1N1)pdm09) вызывал изменение морфологии клеток при визуальном учете. При этом характер морфологических изменений в клетке был близок к апоптатическому поражению. Мембрана клеток оставалась

неповрежденной, поскольку при окрашивании трипановым синим, клетки не окрашивались, но, по результатам МТТ-теста, было выявлено отсутствие биосинтеза в клетках MDCK (в т.ч. в присутствии вируса гриппа A(H1N1)pdm09).

Также в проведенных опытах было отмечено, что образец раствора концентрата метаболитов полностью подавлял пролиферативную активность клеток MDCK при суточной инкубации образца раствора концентрата метаболитов в клеточном монослое, в отличие от контрольного раствора. Препарат обладает цитостатическими свойствами.

Оценка активности пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09 эпидсезона 2009-2010 при инкубации смесей различных доз вируса 10000 ТЦИД₅₀, 1000 ТЦИД₅₀, 100 ТЦИД₅₀, 10 ТЦИД₅₀ с образцом раствора концентрата метаболитов и контрольным раствором в культуре клеток MDCK.

При одновременном внесении на клетки MDCK различных доз вируса A(H1N1)pdm09 эпидсезона 2009-2010 и образца раствора концентрата метаболитов /контрольного раствора было выявлено отсутствие характерного для вируса гриппа A(H1N1)pdm09 цитопатического действия, как после 24, так и после 48 часов инкубации, в присутствии раствора концентрата метаболитов. Дозозависимый эффект образца раствора концентрата метаболитов при инкубации с дозами вируса A(H1N1)pdm09 10000 ТЦИД₅₀, 1000 ТЦИД₅₀, 100 ТЦИД₅₀, 10 ТЦИД₅₀ отсутствовал. При этом в контрольном растворе активность вируса гриппа A(H1N1)pdm09 соответствовала контролю вируса.

Для подтверждения наблюдаемого эффекта был использован метод иммуноферментного анализа (ИФА) со специфичными моноклональными антителами к вирусу гриппа A(H1N1). Было выявлено отсутствие связывания вируса гриппа A(H1N1)pdm09 в дозах 1000 ТЦИД₅₀, 100 ТЦИД₅₀, 10 ТЦИД₅₀ с моноклональными антителами к вирусу гриппа A(H1N1) в присутствии образца раствора концентрата метаболитов.

Так же, дополнительно, был проведен МТТ-тест при инкубировании смеси образца раствора концентрата метаболитов и различных доз вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в сравнении с контрольным раствором, контролями вируса и клеток. Тест показал отсутствие/снижение биосинтеза в клетках MDCK, где присутствовал препарат раствора концентрата метаболитов.

Таким образом, наблюдали отсутствие репликации вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в дозах 1000 ТЦИД₅₀, 100 ТЦИД₅₀, 10 ТЦИД₅₀ с добавлением образца раствора концентрата метаболитов, объясняемое морфологическими изменениями данного типа клеток под действием образца раствора концентрата метаболитов.

Исследование взаимодействия раствора образца раствора концентрата метаболитов и контрольного раствора с эритроцитами человека 0(I) группы крови, а также в присутствии вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в реакции гемагглютинации (РГА).

Исследуемый образец раствора концентрата метаболитов в отличие от контрольного раствора лизировал эритроциты человека 0(I) группы крови при смешивании 1:1 (в контрольном растворе лизиса эритроцитов не наблюдали).

Исследуемый раствор раствора концентрата метаболитов без разведения ингибировал связывание вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в РГА. Дозозависимый эффект образца раствора концентрата метаболитов в РГА отсутствовал.

Можно предположить, что действующие вещества, входящие в состав препарата, определенным образом воздействуют на мембрану эритроцита, в результате чего происходит лизис эритроцита. Выявленный эффект ингибирования вируса в РГА с исходным разведением препарата связан с воздействием образца раствора концентрата метаболитов на мембрану эритроцита.

Таким образом, исследуемый образец раствора концентрата метаболитов изменяет морфологию клеток MDCK, подавляя клеточный

биосинтез. Также, выявлена способность образца раствора концентрата метаболитов лизировать эритроциты человека 0(I) группы крови. Предполагается, что действующие вещества, входящие в состав препарата, определенным образом воздействуют на мембрану эритроцита, в результате чего эритроцит не способен взаимодействовать с вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 в РГА (наблюдали ингибирование исходным раствором образца раствора концентрата метаболитов).

При оценке активности пандемического вируса гриппа А в культуре клеток MDCK, представленного на экспертизу образца раствора концентрата метаболитов, было выявлено отсутствие репликации вируса в дозах 1000 ТЦИД₅₀, 100 ТЦИД₅₀, 10 ТЦИД₅₀. Полученные результаты возможно связаны с морфологическими изменениями клеток MDCK (в т.ч. в присутствии вируса гриппа A(H1N1)pdm09) под действием образца раствора концентрата метаболитов.

Образец раствора концентрата метаболитов подавлял пролиферативную активность клеток MDCK что свидетельствует о цитостатических свойствах препарата.

С образцом раствора концентрата метаболитов проведены следующие клинические исследования.

Заключение по результатам клинического исследования гигиенического профилактического препарата спрея на основе концентрата метаболитов и изотонического раствора в филиале № 5 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России

Цель исследования: оценить эффективность препарата в отношении профилактики инфекционных заболеваний среди личного состава филиала №5.

Количество участников: 20 человек (15 женщин и 5 мужчин). Все участники работали в зоне строгого противоэпидемического режима («красная зона»), так как с 15 июня 2021 г. по настоящее время филиал № 5 перепрофилирован в инфекционный госпиталь для лечения пациентов с

новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Длительность исследования: 30 дней.

Препарат использовался согласно рекомендациям по применению путем равномерного нанесения на поверхность кожи лица и ладоней, а также полости рта, путем нажатия на распылитель, каждые 3-4 часа.

В ходе клинического исследования оценивалось общее состояние организма участников, производился контроль температуры тела, артериального давления, фиксировалось наличие или отсутствие катаральных проявлений ОРВИ, симптомов кишечных инфекций, симптомов COVID-19 и гриппоподобных состояний, аллергических реакций.

Результаты:

Повышение температуры тела - 0 человек.

Появление катаральных проявлений ОРВИ - 0 человек.

Появление симптомов кишечных инфекций - 0 человек.

Появление симптомов COVID-19 - 0 человек.

Появление гриппоподобного состояния - 0 человек.

Аллергические реакции - 0 человек.

Побочные эффекты - отсутствовали.

У 3-х участников зафиксировано уменьшение гиперемии участков кожных покровов и площади контактного дерматита.

При использовании спрея на пораженных участках эпителия ротоглотки отмечено ускорение регенерации.

Так же участниками было отмечено уменьшение и/или исчезновение неприятного запаха изо рта и носовых пазух, снижение заложенности носа.

В результате клинического исследования препарата среди личного состава филиала № 5 доказаны его эффективность в отношении профилактики инфекционных заболеваний, в том числе новой коронавирусной инфекции COVID-19, а так же положительное влияние на кожный покров и слизистую ротоглотки и носоглотки. Результат подтверждается тем, что за время проведения исследования ни у одного из

участников не было диагностировано инфекционных заболеваний. Эффективность препарата в отношении уменьшения поражения кожных покровов и слизистых доказана клиническим испытанием.

Заключение по результатам применения средства для гигиены полости рта и кожи с антибактериальным эффектом препарата спрея на основе концентрата метаболитов и изотонического раствора в ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России

Цель применения: оценка эффективности средства гигиены полости рта и кожи препарата спрея на основе концентрата метаболитов и изотонического раствора в для профилактики инфекционных заболеваний из числа работников госпиталя.

Количество участников: 28 человек, из них 19 женщин и 9 мужчин, при этом все участники апробации работали в зоне строгого противоэпидемического режима, т.н. "красная зона» на базе филиала госпиталя № 1 и № 3, перепрофилированного для лечения пациентов с COVID - 19.

Продолжительность апробации составила 30 суток.

Оценивались:

- общее состояние и самочувствие участников апробации;
- наличие либо отсутствие катаральных проявлений гриппа и ОРВИ, симптомов кишечных инфекций, симптомов COVID-19, а так же аллергических реакций местного и общего характера.

Спрей наносился равномерно на поверхность кожи лица и рук с помощью распылителя, также выполнялось орошение полости рта. Указанные манипуляции выполнялись с интервалом каждые 3-4 часа.

В ходе апробации были получены следующие результаты:

Повышение температуры тела, появление катаральных и гриппоподобных явлений, симптомов кишечной инфекции, а так же новой коронавирусной инфекции не выявлено ни у одного из участников апробации. Не было отмечено аллергических реакций, и каких бы то ни было

других побочных эффектов на фоне применения средства.

Помимо этого, четверо участников апробации отметили, что после использования спрея значительно уменьшились симптомы раздражения кожи, связанные с необходимостью постоянного ношения на смене защитных резиновых перчаток.

Двое участников отметили заживление и эпителизацию участков ротоглотки, имевших повреждения в виде прикусов и местной воспалительной реакции.

Выводы: в ходе применения спрея на основе концентрата метаболитов и изотонического раствора в филиалах № 1 и №3 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России получены результаты, которые подтверждают его безопасность и эффективность.

Таким образом, показано, что полученное средство противомикробной обработки человека или животных безопасно для человека и обладает биогенными, противовирусными и антимикробными свойствами. Кроме того, раствор метаболитов проявляет цитостатические свойства, а также показывает выраженные регенерирующие и противовоспалительные свойства в отношении эпителия кожи человека.

Таким образом, достигаются технические результаты в виде создания средства противомикробной обработки человека или животных, а также способов его изготовления и применения, которое, как доказано проведенными исследованиями, оказывает угнетающее действие на бактериальную и вирусную инфекции, активируя при этом естественную микрофлору человека.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

СРЕДСТВО ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ОБРАБОТКИ ЧЕЛОВЕКА ИЛИ ЖИВОТНЫХ, СПОСОБ ЕГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ.

1. Средство противoinфекционной обработки человека или животных, состоящее из метаболитов, выделенных, по крайней мере, одним из симбиотических микроорганизмов микробиоты человека или микроорганизмов дружественных человеческому организму в результате предварительно осуществленного стрессового (жизнеугнетающего) воздействия на эти организмы.

2. Способ изготовления средства противoinфекционной обработки человека или животных по п.1, в котором в питательной среде выращивают разрешенные к применению входящие в микробиом человека или дружественные нормальной микрофлоре человека штаммы микроорганизмов, после чего помещают под жизнеугнетающее физическое воздействие, далее выдерживают для выработки защитных метаболитов, которые затем выделяют, путем отделения осадка жидкости.

3. Способ изготовления средства противoinфекционной обработки человека или животных по п.2 *отличающийся* тем, что в качестве питательной среды, используют композицию, состоящую из следующих компонентов с биогенной концентрацией от 0,001 до 30 г/л:

- Панкреатический гидролизат казеина (20,0-30,0 г/л);
- Экстракт пекарских дрожжей (2,5-5,0 г/л);
- Бактопептон (8,0-12,0 г/л);
- Мясной экстракт (8,0-12,0 г/л);
- Рыбный гидролизат (5,0-7,0 г/л);
- Твин 80 (0,5-1,0 г/л);
- Дрожжевой экстракт (5,0-10,0 г/л);

- Дрожжевой автолизат (25,0-50,0 г/л);
- Мультивитаминный комплекс (1,0-1,5 г/л);
- Пищевые полиолы (1-10 г/л);
- Растительное масло (0,05-0,15 г/л);
- Флавоноиды (0,1-0,2 г/л);
- Глюкоза (7,5-20 г/л);
- Лактоза (0,5-2,5 г/л);
- Цистеин (0,4-0,5 г/л);
- Крахмал (0,4-0,5 г/л);
- Пектин (0,001-0,003 г/л);
- Бактотриптон (0,5-1,0 г/л);
- Резазурин (0,00005-0,0001 г/л);
- $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ (0,02-0,06 г/л);
- CaCO_3 (0,5-1,0 г/л);
- Хлорфеноловый красный (0,04-0,1 г/л);
- Обезжиренное молоко (50-100 г/л);
- NaCl (0,01-0,1 г/л);
- Аммоний лимоннокислый (0,5-2,0 г/л);
- Аммоний уксуснокислый (1,0-3,0 г/л);
- Кислота аскорбиновая (0,1-0,5 г/л);
- Натрий уксуснокислый (1,0-5,0 г/л);
- $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,1-0,5 г/л);
- $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,03-0,05 г/л);
- Na_2HPO_4 (1,0-2,0 г/л);
- KH_2PO_4 (0,3-0,7 г/л);
- K_2HPO_4 (0,3-0,7 г/л);
- $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,035-0,075 г/л);
- Агар (0,1-15,0 г/л);
- Микронутриенты (0,5-1,0).

4. Способ изготовления средства противoinфекционной обработки человека или животных по п.2 отличающийся тем, что используют один штамм или смешивают биомассы штаммов от 2 до 100 видов симбионтов человека, в равных долях, или с отклонением до 99,9% от доли, т.е. от 1:1 до 1:0,001 частей.
5. Способ изготовления средства противoinфекционной обработки человека или животных по п.4 *отличающийся* тем, что каждый штамм выращивают отдельно общепринятым в биотехнологии способом в оптимальных для данного вида микроорганизмов условиях до достижения значения численности живых клеток не ниже $1 \cdot 10^9$ КОЕ/мл.
6. Способ изготовления средства противoinфекционной обработки человека или животных по п.2 *отличающийся* тем, что в качестве жизнеугнетающего физического воздействия применяют воздействие температурным шоком, или гравитационным воздействием, или ударным воздействием, или воздействием ударно-кавитационной волной.
7. Способ изготовления средства противoinфекционной обработки человека или животных по п.6 *отличающийся* тем, что время жизнеугнетающей обработки смеси биомасс штаммов выбирают из диапазона 1 - 20 минут.
8. Способ изготовления средства противoinфекционной обработки человека или животных по п.2, *отличающийся* тем, что для выработки метаболитов перед началом выделения метаболитов смесь биомасс штаммов после жизнеугнетающей обработки при температуре от +20 до +28°C выдерживают не менее 60 минут.
9. Способ изготовления средства противoinфекционной обработки человека или животных по п.2, *отличающийся* тем, что из смеси биомасс штаммов путем отделения осадка жидкости в несколько этапов центробежной сепарации выделяют метаболиты, при этом варьируют величину центробежного ускорения от 3000G до 21000G, время центробежного воздействия от 1 мин до 60 мин и температуру от +2 до

+25°C.

10. Способ изготовления средства противоинойфекционной обработки человека или животных человека по п.2, *отличающийся* тем, что выделенные после отделения осадка жидкости объединяют в пропорциях в соответствии с формулой материального баланса при смешении жидкостей разной плотности:

$$V_k \cdot p_k = V_1 \cdot p_1 + V_2 \cdot p_2 + V_3 \cdot p_3 + V_n \cdot p_n,$$

где: V_1 и V_n – объём надосадочной жидкости №1 и n, мл; p_1 и p_n – плотность надосадочной жидкости №1 и n, г/мл; V_k – конечный объём, мл; p_k – конечная плотность, г/мл.

11. Способ использования средства противоинойфекционной обработки человека или животных по п.1, в котором внесение в организм разработанного средства противоинойфекционной обработки человека или животных осуществляют путем нанесения на кожу, и/или в ротоглотку, и/или в носоглотку, и/или на внешние половые органы, и/или путём введения во внутренние половые органы, и/или путём введения в анальное отверстие, и/или посредством микрокапельного орошения и/или инъекций, и/или постепенного растворения на обрабатываемой поверхности из матрицы и/или помещения организма в холодный туман.

12. Способ использования средства противоинойфекционной обработки человека или животных по п.11, *отличающийся* тем, что его предварительно смешивают с матрицей вспомогательного вещества, причем смешивание средства противоинойфекционной обработки человека или животных с матрицей вспомогательного вещества производят в асептических условиях до достижения биологически активной концентрации с содержанием концентрата метаболитов в матрице от 0,1 до 99,9%.

13. Способ использования средства противоинойфекционной обработки человека или животных по пп.11-12, *отличающийся* тем, что средство противоинойфекционной обработки человека или животных или средство

противоинфекционной обработки человека или животных, смешанное с матрицей, после изготовления подвергают стерилизующей фильтрации.

14. Способ использования средства противоинфекционной обработки человека или животных по п.12, *отличающийся* тем, что в качестве вспомогательного вещества применяют изотонический раствор, и/или природную минеральную воду, и/или водный раствор морской соли.

15. Способ использования средства противоинфекционной обработки человека или животных по п.12, *отличающийся* тем, что средство противоинфекционной обработки человека или животных, смешанное с матрицей вспомогательного вещества, наносят методом пропитки на салфетки, или пластыри, или патчи, в том числе с возможной последующей стадией высушивания.

16. Способ использования средства противоинфекционной обработки человека или животных по п.12, *отличающийся* тем, что для применения в виде инъекций, в качестве вспомогательного вещества применяют воду для инъекций.

17. Способ использования средства противоинфекционной обработки человека или животных по п.12, *отличающийся* тем, что средство противоинфекционной обработки человека или животных, смешанное с матрицей вспомогательного вещества, наносят методом пропитки на тампоны, в том числе с возможной последующей стадией высушивания.

18. Способ использования средства противоинфекционной обработки человека или животных по п.12, *отличающийся* тем, что в качестве вспомогательного вещества применяют основу леденцов/пастилок.

19. Способ использования средства противоинфекционной обработки человека или животных по п.12, *отличающийся* тем, что в качестве вспомогательного вещества применяют основу суппозиторий.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 2021/062381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see additional sheet)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K, C12N, C12M, A61J, A01N, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Google, PubMed, RUPTO, USPTO, Espacenet, CIPO, SIPO, PabMed, GoogleScholar, PatSearch		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RU 2656152 C2 (SKINBIOTEKH LIMITID), 31.05.2018, p.8 lines 1-7, 13-15, 18-20, p.16 lines 43-48, p.17 lines 8-10, p.18 lines 5-6, 39-40, p.22 lines 32-48, p.23 lines 1-6, 19-20, p.26 lines 4-7	1, 11-13, 15, 17-19
Y		2-10, 14, 16
Y	MARZLEH SANAEL et al. Comparison of cytokine expression in human PBMCs stimulated with normal and heat-shocked Lactobacillus plantarum cell lysate. Probiotics and antimicrobial proteins, 11.04.2021, N 13, p.1539-1545, abstract, Heat-Shock stress Treatment p.1540, Nect-Stoch Stress Treatment	2-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	“T”	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&”	document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 26 May 2022 (26.05.2022)	Date of mailing of the international search report 08 September 2022 (08.09.2022)	
Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 2021/062381

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BESPOMESTNYKH K.V. Izuchenie vliyaniya sostava pitatel'noi sredy na izmenenie biokhimicheskikh i morfologicheskikh svoystv shtammov laktobatsill. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya, 2014, N6, p.1-8, p.2-3	3
Y	RU 2504580 C1 (ABRAMOV V.M. et al.), 20.01.2014, p.9 lines 20-22, example 4, lines 28-36	4, 5
Y	RU 2746084 C2 (VEYFAN KHUAIN BAYOTEKNOLODZHI KO. et al.), 06.04.2020, p. 8 lines 31-48, p.12 lines 2-9	14, 16
Y	RU 2699540 C2 (NESMIYANOV P.P.), 06.09.2019, p.24 lines 44-48	14, 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 2021/062381

A61K35/74 (2015.01)
C12N1/00 (2006.01)
C12M1/38 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)
A01N 63/20 (2020.01)
A61P31/00 (2006.01)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/IB 2021/062381

<p>А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p><i>A61K35/74</i> (2015.01) <i>C12N1/00</i> (2006.01) <i>C12M1/38</i> (2006.01) <i>A61J 3/00</i> (2006.01) <i>A01N 63/20</i> (2020.01) <i>A61P31/00</i> (2006.01)</p>		
<p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>		
<p>В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p>A61K, C12N, C12M, A61J, A01N, A61P</p>		
<p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p>		
<p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p>Google, PubMed, RUPTO, USPTO, Espacenet, CIPO, SIPO, PabMed, GoogleScholar, PatSearch</p>		
<p>С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p>		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	RU 2656152 C2 (СКИНБИОТЕХ ЛИМИТИД), 31.05.2018, с.8 строки 1-7, 13-15, 18-20, с.16 строки 43-48, с.17 строки 8-10, с.18 строки 5-6, 39-40, с.22 строки 32-48, с.23 строки 1-6, 19-20, с.26 строки 4-7	1, 11-13, 15, 17-19
Y		2-10, 14, 16
Y	MARZLEN SANAEL et al. Comparison of cytokine expression in human PBMCs stimulated with normal and heat-shocked Lactobacillus plantarum cell lysate. Probiotics and antimicrobial proteins, 11.04.2021, N 13, p.1539-1545, реферат, Heat-Shock stress Treatment с.1540, Nect-Stoch Stress Treatment	2-10
<p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>		
<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p> <p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>		
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p>26 мая 2022 (26.05.2022)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p>08 сентября 2022 (08.09.2022)</p>
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация тел. +7(499)240-60-15, факс +7(495)531-63-18</p>		<p>Уполномоченное лицо: Таратунина Л.В. Телефон № (8-499) 240-25-91</p>

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/IB 2021/062381

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	БЕСПОМЕСТНЫХ К.В. Изучение влияния состава питательной среды на изменение биохимических и морфологических свойств штаммов лактобацилл. Современные проблемы науки и образования, 2014, №6, с.1-8, с.2-3	3
Y	RU 2504580 C1 (АБРАМОВ В.М. и др.), 20.01.2014, с.9 строки 20-22, пример 4, строки 28-36	4, 5
Y	RU 2746084 C2 (ВЭЙФАН ХУАИН БАЙОТЕКНОЛОДЖИ КО. и др.), 06.04.2020, с. 8 строки 31-48, с.12 строки 2-9	14, 16
Y	RU 2699540 C2 (НЕСМИЯНОВ П.П.), 06.09.2019, с.24 строки 44-48	14, 16