(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201800408 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2018.06.08

(51) Int. Cl. ***A61K 36/53*** (2006.01)
B01D 11/02 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) НОВОЕ БИОАКТИВНОЕ СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО НА ЕГО ОСНОВЕ В ФОРМЕ ТАБЛЕТКИ

(96) **2018/029 (AZ) 2018.06.08**

(71) Заявитель:
ШУКЮРОВА АЙТЕН САДИГ КЫЗЫ (AZ)

(72) Изобретатель:
Сулейманов Тагир Аббасели оглы, Шукюрова Айтен Садиг кызы, Бадалова Айтач Тагир кызы (AZ)

(57) Изобретение относится к области фармации, в частности к средствам из растительного сырья, обладающих гипогликемическим действием. Сущность изобретения состоит в создании лекарственного средства, обладающего антидиабетическим действием, в качестве которого является экстракт, полученный экстракцией 30% водно-спиртовым растворителем растительного сырья зопника колючего (Ph. Pungens Willd). Сущность изобретения состоит также в создании на основе полученного экстракта лекарственного средства в форме таблетки. Технический эффект заявляемого изобретения заключается в создании нового лекарственного средства в виде густого водного-спиртового экстракта зопника колючего, обладающего антидиабетическими свойствами и позволяющего на его основе производить лекарственные препараты различных форм, а также и в создании на основе полученного экстракта лекарственной формы в виде таблеток.

201800408 A1

201800408 A1

МПК A61K 36/73

НОВОЕ БИОАКТИВНОЕ СРЕДСТВО ОБЛАДАЮЩЕЕ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО НА ЕГО ОСНОВЕ В ФОРМЕ ТАБЛЕТКИ

Изобретение относится к области фармации, в частности к средствам из растительного сырья, обладающих гипогликемическим действием.

Гипогликемические, или противодиабетические средства — лекарственные средства, снижающие уровень глюкозы в крови и из растительного сырья, обладающих гипогликемическим действием. применяемые для лечения сахарного диабета - эндокринного заболевания, приводящему к нарушению всех видов обмена веществ, прежде всего углеводного, поражению сосудов (ангиопатии), нервной системы (нейропатии), а также других органов и систем.

В настоящее время в качестве терапевтических средств лечения сахарного диабета применяют различные синтезированные препараты: сульфонилмочевину, тиазолидина, метформин и его производные. Однако их лечебная эффективность не является удовлетворительной, и они создают много проблем, например побочные эффекты, вызывающие кому из-за быстрого снижения уровня глюкозы в крови. Учитывая это возникает необходимость найти средство, которое не было бы так токсично, как перечисленные выше.

Известна способность некоторых растений уменьшать проявления сахарного диабета. Механизм сахароснижающего эффекта различных растений многообразен и до конца не изучен (ряд растений содержат инсулиноподобные вещества, аминокислоты, активные левулёзы, другие гипогликемизирующие вещества). Растительные сахароснижающие средства нетоксичны, не оказывают побочных эффектов и, за редким исключением, не аккумулируют. Их можно назначать пациентам любого возраста, независимо от степени тяжести болезни и выраженности

ангионейропатий. Поэтому одним из перспективных направлений в этой области является создание высокоэффективных препаратов на основе природного сырья, что позволяет свести к минимуму возникновение побочных эффектов у пациентов и создает возможности для длительной, безопасной компенсации нарушений углеводородного обмена.

Известны (1) гипогликемические средства растительного происхождения, представляющие собой, измельченные до состояния порошка, варианты растительных сборов, которые рекомендуется использовать при сахарном диабете второй степени.

Известна (2) композиция, обладающая антидиабетическим действием, содержащая, в форме фиточая в фильтр-пакетах, траву козлятника лекарственного (галеги), корни одуванчика лекарственного, цветки липы сердцевидной, листья шелковицы белой, корни девясила высокого, листья брусники обыкновенной, створки плодов фасоли обыкновенной, листья лавра благородного, траву череды поникшей, при определенном содержании компонентов. Вышеописанная композиция обладает выраженным антидиабетическим действием. Сбор применяется как гипогликемическое средство для профилактики и лечения диабета легкой и средней тяжести.

Наиболее близкой к заявляемому изобретению известна (3) композиция, обладающая мультикомпонентным механизмом противодиабетического действия. Композиция содержит сухие водные экстракты гимнемы лесной, девясила высокого и гребней винограда, взятые в определенном соотношении. Композиция эффективно воздействует на все патогенетические звенья инсулинозависимого сахарного диабета: нормализует уровень углеводов крови в преддиабетический период, нормализует углеводный обмен, аутоиммунные реакции и метаболизм при диабете II типа. Композиция может быть использована для производства биологически активных

добавок или лекарственных средств в виде таблеток, гранул, порошка, капсул.

Недостатками всех указанных сборов можно считать их многокомпонентность (многокомпонентное средство трудно стандартизируется), а также недоступность входящих в него некоторых видов лекарственного растительного сырья из-за их ареалов произрастания.

Задачей настоящего изобретения является создание из растительного сырья – зопника колючего, фармакологического средства и, на его основе - лекарственной формы в виде таблетки, обладающих антидиабетическим действием, расширяющих арсенал лекарственных средств противодиабетического действия и использованием регионального лекарственного сырья.

Сущность изобретения состоит в создании лекарственного средства, обладающего антидиабетическим действием, в качестве которого является экстракт, полученный экстракцией 30% водно-спиртовым растворителем растительного сырья Зопника колючего *(Ph. pungens* Willd).

Сопоставительный анализ заявляемого изобретения с прототипом показал, что заявляемое изобретение отличается от известного существенным признаком: густой водно-спиртовым зкстрактом, из однокомпонентного вида растительного сырья - Зопника колючего.

Анализ других источников в данной области показал, что Зопник колючий достаточно хорошо изучен по составу биологически активных веществ - он обладает вяжущими и дубильными свойствами. Трава зопника колючего обладает мочегонным, желчегонным и сосудосуживающим свойством. Она может влиять на свертываемость крови, стимулировать иммунитет. Однако, при достаточно хорошо изученных свойствах зопника колючего, не удалось обнаружить

информации о его антидиабетических свойствах и решений противостоящих заявляемому изобретению.

Для получения экстракта, обладающего антидиабетическим действием используют наземную часть зопника колючего, исследования которого показали, что его сухой экстракт обладает ярко выраженным противодиабетическим свойством. Для получения густой экстракта, высушенное на открытом воздухе и измельченное сырье, трижды экстрагировали 30% этиловым спиртом при комнатной температуре в течение 48 часов каждую экстракцию. Экстракты объединяют, под вакуумом отгоняют спирт до получения водного остатка и выдерживают при комнатной температуре (20-25 ° С) в течение 5-6 часов.

Пример получения экстракта:

2,5 кг высушенного и измельченного сырья, трижды экстрагируют методом мацерации 12,5 л (30%) этиловым спиртом при комнатной температуре в течение 48 часов каждую экстракцию. Объединенные экстракты в количестве 7,5л концентрируют под вакуумом, отгоняют спирт до получения 0,5 водного остатка и выдерживают при комнатной температуре (20-25 ° С) в течение 5-6 часов.

Качественный анализ полученного экстракта на наличие биологически активных веществ осуществлялся методом УФ-, ИК- и ЯМР спектроскопии и хроматографических исследований посредством ВЭЖХ-МС. В полученном экстракте обнаружены фенилэтаноидный гликозид 3-гидрокси-4-метокси-*β*-фенилэтокси-*O*-[*α*-рамнопиранозил-(1→3)]-*O*-[*β*-апиофуранозил-(1→6)]-4'-*O*- феруloил-*β*-глюкопиранозид (лейкоцептозид Б), 3,4-дигидрокси-*β*-фенилэтокси-*O*-[*α*-рамнопиранозил-(1→3)]-*O*-[*β*-апиофуранозил-(1→6)]-4'-*O*-каффеоил -*β*-глюкопиранозид (форситозид Б), ламиид - иридоидное соединение, лютеолин 7-*O*-[4-*O*-ацетил-α-рамнопираносил -(1 → 2)]-β-глюкуронопиранозид , хлорогеновая кислота, неохлорогеновая кислота, форситозид Б, кверцетин-глюкозид, кверцетин-глюкуронид, вербакозид, лютеолин-глюкозид, лютеолин-глюкуронид,

лютеолин 7-O-[2''-O-(4'''-O-ацетил-α-L-рамнопираносил)]-β-D-глюкуронопиранозид и апигенин- диглюкозид.

Исследования антидиабетических свойств экстракта из растительного сырья были проведены на кафедре патологической физиологии Азербайджанского медицинского университета. Экспериментальный сахарный диабет вызывали путем одноразового внутривенного введения аллоксана в дозе 70 мг/кг крысам самкам массой 200-250г.

Тест-образец (экстракт зопника колючего (ЭЗК) вводили внутрижелудочно в дозах 25 и 50 мг/кг ежедневно один раз на протяжении 28 дней эксперимента. Контрольные животные получали воду в аналогичном режиме. В качестве препарата сравнения использовали Метформин в дозе 100 мг/кг. Базальную гликемию определяли в динамике: исходный уровень и после введения аллоксана - на 3-ю (период острого развития гипергликемии), 1, 2 и 4 недели эксперимента.

Состояние глюкозного гомеостаза животных на фоне модельной патологии оценивали по уровню базальной гликемии и толерантности к глюкозе, которую определяли с помощью внутрибрюшинного теста толерантности к глюкозе (ВБТТГ).

Внутрибрюшинный тест толерантности к глюкозе проводили следующим образом: после ночного голодания (16-18 часов) крысам утром внутрибрюшинно вводили раствор глюкозы в дозе 3 г/кг. Концентрацию глюкозы в крови, которую получали из хвостовой вены животных, определяли до введения глюкозы и через 20, 40, 60, 90 и 120 мин. глюкозооксидазным методом.

Полученные данные представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Динамика базальной гликемии экстракта зопника колючего (ЭЗК) при внутрижелудочном введении крысам с аллоксановым диабетом (M ± m)

Группы	n	Доза,	Концентрация глюкозы, ммоль/л

животных		мг/кг	1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя
Интактный контроль	5	-	4,68±0,45	4,45±0,14	4,44±0,41	3,50±0,31
Контрольная патология	7		11,11±1,96*	10,33±1,65*	12,78±1,47*	9,87±2,06*
ЭЗК	7	25	6,43±1,77**	9,00±1,26	8,93±2,37**	6,00±0,39**
	7	50	4,92±1,45**	9,3±1,42	7,5±0,49**	6,8±0,62**
Метформин	7	100	4,97±1,49**	10,00±0,55**	9,3±0,14**	7,5±0,62**

Примечания:

* - отличия достоверные относительно интактного контроля, $p<0,05$;

** - отличия достоверные относительно контрольной патологии, $p<0,05$;

n – количество животных в каждой группе.

Таблица 2

Влияние ЭЗК на развитие гипергликемической реакции у крыс с аллоксановым диабетом на углеводную нагрузку

(ВБТТГ, глюкоза 3 г/кг, M ± m)

Период наблюдения	Группы животных				
	Интактный контроль (n = 5)	Контрольная патология (аллоксан, n = 7)	ЭЗК		Метформин, 100 mq / кг (n = 6)
			25 мг / кг (n = 6)	50 мг / кг (n = 6)	
Предварительная информация	3,50 ± 0,31	9,87 ± 2,06 *	4,00 ± 0,46 **	4,77 ± 0,65 **	4,54 ± 0,62 **
20 мин.	14,12 ± 0,94	24,82 ± 1,64 *	15,23 ± 1,71 **	13,48 ± 0,65 **	14,90 ± 1,37 **
40 мин	7,30 ± 0,77	22,25 ± 2,27 *	13,43 ± 1,58 * / **	12,74 ± 0,89 * / **	15,61 ± 1,38 * / **
60 минут	5,45 ± 0,49	22,02 ± 2,20 *	12,70 ± 0,34 * / **	9,92 ± 1,01 * / **	11,74 ± 2,52 **

90 мин	4,21 ± 0,53	18,10 ± 2,48 *	10,92 ± 1,77 **	,17 ± 2,31 **	99,10 ± 1,24 **
120 мин	4,25 ± 0,49	14,71 ± 1,12 *	8,40 ± 1,11 * / **	8,42 ± 0,68 * / **	7,00 ± 0,80

.

Примечание:

* целостность различий по сравнению с содержанием под стражей; r <0,05;

** - точность различий по сравнению с контрольной патологией; r <0,05;

n - количество животных в каждой группе.

В результате проведеннях исследований было установлено, что экстракт зопника колючего (ЭЗК) проявляет гипогликемическое действие в дозе 25 мг/кг и 50 мг/кг на протяжении 4 недель исследований. Наиболее выраженное гипогликемическое действие ЭЗК проявил к концу исследований, т.е. на 4 неделе и достоверно уменьшал уровень глюкозы в крови в сравнении с контрольной патологией (КП) на 40 %.

По гипогликемической активности экстракт зопника колючего в 2-х дозах – 25 и 50 мг/кг проявляли почти одинаковый эффект и достоверно не отличались между собой. При сравнени активности препарата метформин с исследуемым экстрактом., было установлено, что его гипогликемическое действие, было менее активно на всех этапах исследования.

Влияние ЭЗК на базальную гликемию в условиях глюкозной загрузки.

Введение экстракта в 2-х дозах и метформина в профилактической дозировке препятствовало достоверному увеличению базальной гликемии в период глюкозной загрузки в сравнении с КП. Об этом свидетельствует снижение уровня глюкозы для экспозиции 20 мин. при изучении животных, получавших ЭЗК в дозах 25 мг на 39,6 % и 50 мг на 45,3 % соответственно. Подобная тенденция в группе животных, получавших ЭЗК, наблюдалась в течении всего эксперимента. На фоне глюкозной нагрузки наиболее выраженное гипогликемическое действие проявлял экстракт зопника колючего в дозе 50 мг/кг и превосходил по активности метформин.

Экстракт зопника колючего проявляет выраженное гипогликемическое действие на фоне эксудального аллоксанового диабета средней тяжести.

На фоне глюкозной нагрузки экстракт зопника колючего снижает уровень базальной гликемии за счет снижения инсулинрезистентности и превышает по активности метформин в дозе 50 мг/кг.

Известны (4) пероральные противодиабетические лекарственные средства (метформин, глиформин,, сиофор и др.) в виде таблеток, предназначенных для лечения, профилактики или как дополнительное срдество для лечения диабета. Действующим веществом, в которых, является метформин с различными вспомогательными таблеткообразующими веществами. Главным недостатком этих препаратов является их синтетическое происхождение и, как следствие, большой перечень противопоказаний.

Сущность изобретения состоит также в разработые, на основе полученного экстракта, лекарственного средства в форме таблетки. Таблетки содержат в качестве действующего вещества сухой водно-спиртовый экстракт зопника колючего и вспомогательные компоненты: лактозу, крахмал, метилцеллюлозу, аэросил, тальк, и стеарат кальция при следующем компонентном составе в % вес.:

экстракт: 45,46 - 45,46

лактоза: 45,5 - 46,0

крахмал: 4,8 - 4,6

метилцеллюлоза: 0,89 - 0,95

аэросил: 1,25 - 1,38

тальк. 1,65 - 1,16

стеарат кальция. 0,45 - 0,45

В заявляемом изобретении таблетки выполнены на основе густой водно-спиртового экстракта (ЭЗК), который содержит биологически активные компоненты обладающие антидиабетическим свойством. Кроме того, как показали проведенные исследования, сухой водно-спиртовый экстракт зопника колючего – действующее вещество заявляемых таблеток, гораздо активнее и безвреднее метформина. В качестве вспомогательных

веществ были использованы вещества, известные в фармацевтической практике и применяемые в производстве таблеток. При приготовлении таблеток, для обеспечения точности дозирования, механической прочности, распадаемости и стабильности таблеток в процессе хранения, расчет вспомогательных веществ на компонентный состав (для 300 таблеток) осуществлялся по основному действующему веществу.

Таблетки получают следующим образом.

В смеситель, типа Panasonic MS-M 176, загружают при перемешивании лактозу и метилцеллюлозу. Затем добавляют сухой экстракт и вымешивают до однородной массы. Отдельно, из части крахмала, готовят крахмальный клейстер, которую затем добавляют в смеситель и перемешивают до образования тестообразной массы. Полученную массу переносят в гранулятор типа «Сферонизатор F-250» и получают гранулы диаметром 2 мм. Влажные гранулы распределяют тонким слоем на стеклянной пластине и сушат в термостате типа DSI-500D при температуре 40-50 °С до остаточной влажность не более 2,5%. Остальную часть крахмала, аэросил, тальк и стеарат кальция последовательно и равномерно добавляют в подсушенную гелевую массу и хорошо перемешивают. Полученную массу гранул доставляют на лабораторный планшет ПК «Бонапаза СЛР-6» и дозируют таблетки по 0,44 г.

Пример конкретного выполнения (оптимальный).

В смеситель загружают при перемешивании 60 г лактозы и 1,2 г метилцеллюлозы. Затем к смеси частями (по 10 г) добавляют 60 г густого экстракта и перемешивают до однородной массы. Для приготовления таблетки необходимо 6,6 г крахмала. Из 3,0 г готовится 30 мл 10% -го клейстера. 30 мл смеси крахмального клейстера добавляют частями к массе в смесителе и перемешивают. Смешивание продолжают до получения тестообразной массы. Полученную массу переносят в гранулятор и получают гранулы диаметром 2 мм. Влажные гранулы распределяют тонким слоем на стеклянной пластине и сушат в термостате при

температуре 40-50 °С до остаточной влажность не более 2,5%. 3,6 г крахмала, 1,8 г аэросила, 1,8 г талька и 0,6 г стеарат кальция последовательно и равномерно добавляют в подсушенную гелевую массу и хорошо перемешивают. Полученную массу гранул (132 г) доставляют на лабораторный планшет ПК и дозируют таблетки по 0,44 г.

Из подготовленной массы получают 300 шт таблеток.

Варианты граничных примеров, которые не дают достичь необходимых требований к лекарственной форме в виде таблеток, представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Компоненты в%	1	2	3
экстракт	45,46	45,46	45,46
лактоза	45,5	45,46	46,0
крахмал	4,8	5,0	4,6
метилцеллюлоза	О,89	0,91	0,95
аэросил	1,25	1,36	1,38
тальк	1,65	1,36	1,16
стеарат кальция	0,45	0,45	0,45

Полученные таблетки, с использованием указанных вспомогательных веществ в указанных количествах не оказывают отрицательного воздействия на качество таблеток при их приготовлении, транспортировке и хранении.

Технический эффект заявляемого изобретения заключается в создании нового лекарственного средства в виде густой водного-спиртового экстракта зопника колючего, обладающего антидиабетическими свойствами и позволяющими на его основе приготовить лекарственные препараты

различных форм. Технический эффект заключается также и в создании на основе полученного экстракта лекарственной формы в виде таблеток.

Авторы: Сулейманов Т.А.
Шукюрова А.С.
Бадалова А.Т.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гипогликемическое средство растительного происхождения
Справочник лекарственных препаратов. Фармако-терапевтическая группа ГосРеестра МинЗдрава РФ https://www.vidal.ru › ФТГ

2. Патент РФ № 2 611 353,
«Композиция, обладающая антидиабетическим действием» 14.07.2015

3. Патент РФ. № 2 289 419 «Композиция, обладающая мультикомпонентным механизмом противодиабетического действия» 20.12.2004 (прототип)

4. Метформин, таблетки, покрытые оболочкой - Продукция - РУП ...
https://belmedpreparaty.com/product/anot.php?anat_id=313

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство, обладающее антидиабетическим действием, которое содержит в качестве действующего ингредиента экстракт растительного сырья, отличающийся тем, что экстракт получают экстракцией 30% водно-спиртовым растворителем наземной части Зопника колючего *(Ph. pungens* Willd).

2. Лекарственное средство по п.1. обладающее антидиабетическим действием, отличающееся тем, что оно изготовлено в виде твердой лекарственной формы – таблеток, которое содержит в качестве действующего вещества сухой водно-спиртовый экстракт зопника колючего и вспомогательные компоненты: лактозу, крахмал, метилцеллюлозу, аэросил, тальк, и стеарат кальция при следующем компонентном составе в % вес.:

экстракт:	45,46 - 45,46
лактоза:	45,5 - 46,0
крахмал:	4,8 - 4,6
метилцеллюлоза:	0,89 - 0,95
аэросил:	1,25 - 1,38
тальк:	1,65 - 1,16
стеарат кальция:	0,45 - 0,45

Авторы: Сулейманов Т.А.
Шукюрова А.С.
Бадалова А.Т.

ЕВРАЗИИСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

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

Номер евразийской заявки: 201800408

Дата подачи: 08 июня 2018 (08.06.2018) | Дата испрашиваемого приоритета:

Название изобретения: Новое биоактивное средство обладающее антидиабетическим действием и лекарственное средство на его основе в форме таблетки

Заявитель: ШУКЮРОВА Айтен Садиг кызы

☐ **Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)**

☐ **Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)**

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

МПК:	***A61K 36/53***	*(2006.01)*	СПК:	***A61K 36/53***	*(2013-01)*
	B01D 11/02	*(2006.01)*		***B01D 11/02***	*(2013-01)*
	A61P 3/10	*(2006.01)*		***A61P 3/10***	*(2018-01)*
				A61K 2121/00	*(2013-01)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)
A61K 36/53, B01D 11/02, A61P 3/10

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	ILEF LUMEM-BEN AMOR et al. Phytochemistry and biological activities of species. Journal of Ethnopharmacology, 2009, vol. 125, pp. 183-202	1
A	CN 104644791 A (LONGSHUNRONG PHARMACEUTICAL FACTORY TIANJIN ZHONGXIN PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD) 27.05.2015, реферат	1
A	JP 5276991 B2 (TAKEDA CHEMICAL INDASRIES, LTD.) 28.08.2013, реферат	1
A	ВАГАБОВА и др. Исследование водно-спиртовых экстрактов видов рода Зопник (Phlomis L.) из природной флоры Дагестана на содержание фенольных соединений. [онлайн] Современные проблеммы науки и образования, 2017, № 5 [найдено 05.12.2018] Найдено в <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27031>	1

☐ последующие документы указаны в продолжении графы В ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"A" документ, определяющий общий уровень техники
"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
"D" документ, приведенный в евразийской заявке
"T" 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 действительного завершения патентного поиска: 12 декабря 2018 (12.12.2018)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной собственности
РФ, 125993,Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1.Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо :
Л. Н. Губченко
Телефон № (499) 240-25-91