

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202100163** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.31

(22) Дата подачи заявки
2021.06.09

(51) Int. Cl. *A23L 33/10* (2006.01)
A23L 33/115 (2006.01)
A23L 33/15 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61Q 5/00 (2006.01)
A61Q 5/12 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПИДНОЙ СМЕСИ И ЛИПОСОМАЛЬНАЯ ПИЩЕВАЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА В СУХОЙ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ФОРМЕ ДЛЯ УКРЕПЛЕНИЯ ВОЛОС И ИММУНИТЕТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УКАЗАННОЙ ЛИПИДНОЙ СМЕСИ

(31) 2020125609

(32) 2020.07.27

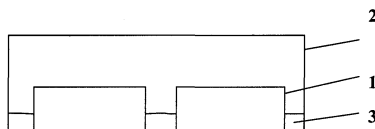
(33) RU

(71) Заявитель:
**ТАРГОНСКИЙ СЕРГЕЙ
НИКОЛАЕВИЧ (RU)**

(72) Изобретатель:

**Решетняк Анастасия Викторовна,
Таргонская Оксана Викторовна,
Таргонский Сергей Николаевич (RU)**

(57) Изобретение относится к способу получения липидной смеси и липосомальной пищевой витаминной биологически активной добавке в сухой лиофилизированной форме и может быть использовано в пищевой промышленности. Техническим результатом изобретения является сохранение активности липосомальной БАД к пище в процессе хранения за счет ее изготовления в сухой лиофилизированной форме. Способ получения липидной смеси включает приготовление спиртового раствора фосфатидилхолина или соевого лецитина и раствора жирорастворимых витаминов в хлороформе, смешивание указанных растворов и удаление хлороформа под вакуумом. Для удаления из липидной смеси спирта и остатков хлороформа указанную смесь подвергают лиофилизации в присутствии очищенной воды, размещенной в открытых емкостях отдельно от спиртового раствора липидной смеси на полках сублимационной камеры, причем отношение объема спирта к объему воды составляет не менее 1:2 с получением после окончания процесса лиофилизации твердой липидной смеси. Липосомальная БАД к пище в сухой лиофилизированной форме для укрепления волос и иммунитета включает наполнитель и равномерно распределенные в нем липосомы, оболочки которых изготовлены из указанной липидной смеси, а ядра липосом включают водорастворимые витамины и целевые биологически активные добавки.



A1

202100163

202100163

A1

Способ получения липидной смеси и липосомальная пищевая биологически активная добавка в сухой лиофилизированной форме для укрепления волос и иммунитета с использованием указанной липидной смеси

Изобретение относится к способу получения липидной смеси и липосомальной пищевой витаминной биологически активной добавке (БАД) в сухой лиофилизированной форме на основе указанной липидной смеси, обладающей комплексным воздействием на организм человека и может быть использовано в пищевой промышленности.

Нанокапсуляция в нанотехнологиях - это метод защиты активного ингредиента от внешней среды и повышения его биодоступности. Среди них липосомы, использующие натуральные пищевые материалы, производятся с использованием фосфолипида, который является одним из составляющих компонентов животного сырья для наноносителей.

Липосомы обладают преимуществом высокой биосовместимости в организме человека, и они могут быть загружены как липидорастворимыми, так и водорастворимыми физиологически активными веществами, могут повышать проницаемость клеточных мембран фосфолипидами и могут подвергаться биологическому разложению в организме человека. Кроме того, липосомы были оценены как способные защищать активное лекарственное средство от внешних факторов, таких как тепло, свет и ферменты, и использоваться в качестве носителя в системе доставки лекарственных средств, БАДов и косметических средств.

Липосомы имеют недостаток, состоящий в том, что они подвергаются химической деградации или физическим изменениям во время производства или хранения. Химическая деградация вызвана окислением и гидролизом фосфолипидов. Физические изменения включают флокуляцию частиц липосом в водном растворе, слияние и утечку активных ингредиентов.

Поэтому существует необходимость в способе стабильного хранения липосомы от этих факторов.

Другим недостатком является то, что фосфолипиды обычно растворяются в органических растворителях, таких как хлороформ и спирты, которые не используются в пищевой промышленности из-за токсичности органических растворителей. Тонкопленочные методы, используемые в массовом производстве липосом, обычно используют хлороформ. Однако, если хлороформ и спирты в некотором количестве остаются в конечном продукте в виде липосом, то их нельзя использовать в пищевой промышленности. Кроме того остатки органических растворителей значительно сокращают сроки хранения препаратов в липосомах.

Наиболее близким аналогом (прототипом) способа получения липидной смеси для получения липосом является технология получения липидной смеси, включающая следующие этапы. В круглодонную колбу, содержащую 400 мл этанола вносят лецитин (фосфатидилхолин), растворяют при перемешивании, добавляют холестерин, растворенный в смеси хлороформа с этанолом в объемном соотношении 1:2, перемешивают, добавляют альфа-токоферол и выпаривают под вакуумом до получения сухой липидной пленки на стенках колбы. После выпаривания продувают липидную пленку инертным газом для предотвращения окисления липидов с получением липидной смеси в сухом виде (патент РФ №2552851, МПК А61К9/127, опубл. 10.06.2015 г.).

Однако наличие остаточных количеств органических растворителей в липидной пленке на стадии получения готового липосомального средства оказывает негативное влияние как на начальную целевую активность препарата, так и понижает ее в процессе длительного хранения. Известно, что органические растворители (хлороформ, спирты) интенсифицируют процессы химического окисления, в том числе и перекисное окисление

липидов (Iriskulov, B.U. (2019) Modern condition of the problem of lipid peroxide oxidation. *Central Asian Journal of Medicine*: Vol. 2019 : Iss. 1 , Article 7.).

Известны липосомы с внутренним желатинированным ядром в суспензии в водной среде, содержащие в малых концентрациях желатинирующие вещества, были описаны J.C. Hauton, который дал им название "липогелосомы"®. Он, в частности, разработал способ получения таких липосом, или липогелосом (Европейский патент №0393049, МПК А61К9/127, опубл. 24.10.1990 г.), которые отличаются от классических липосом тем, что инкапсулированная водная фаза находится не в жидкой, а в полутвердой гелевой форме, что препятствует слиянию липосом при их столкновениях. Такие липогелосомы получают исключительно на основе природных веществ, что минимизирует вероятность их непереносимости. В частности, в Европейском патенте (EP) №0393049 описаны липогелосомы, состоящие из межфазного бислоя в случае униламеллярных липогелосом или из нескольких концентрически расположенных межфазных бислоев в случае мультиламеллярных липогелосом и инкапсулированной внутренней желатинированной полярной водной фазы, в которой полимеризуемое или неполимеризуемое желатинированное вещество выбирают из полисахаридов, полипептидов или полиакриламидов; например, неполимеризуемое желатинируемое вещество может быть выбрано из желатина, агарозы, каррагенанов, а желатинируемое полимеризуемое вещество выбирают из полиакриламидных гелей. Названные липогелосомы обладают значительно более высокой стабильностью по сравнению с обычными липосомами, в частности, в отношении слияния при столкновении частиц.

Однако липогелосомы обладают тем недостатком, что они находятся в жидкой форме, не пригодной для приготовления твердых составов, удобных при длительном хранении и применении.

Наиболее близким аналогом (прототипом) является специализированный пищевой продукт в виде биологически активной добавки (БАД) для поддержания резервных сил организма (патент РФ №2737196, МПК A23L33/115, опубл. 20.11.2021 г.), содержащий рыбий жир, льняное масло, дигидрокверцетин **в липосомах**, липоевую кислоту, эйкозапентаеновую, докозагексаеновую, альфа-линоленовую кислоты, фосфор, медь, калий, витамин А, Е и селен при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Рыбий жир	36,4
Эйкозапентаеновая кислота	8,2
Докозагексаеновая кислота	5,4
Льняное масло	32,4
Альфа-линоленовая кислота	7,24
Дигидрокверцетин в липосомах	4,0
Фосфор	0,6
Медь	0,7
Калий	0,7
Липоевая кислота	0,6
Витамин А	0,4
Витамин Е	0,2
Селен	3,16

Способ получения указанного выше специализированного пищевого продукта для поддержания резервных сил организма, характеризующийся тем, что приготавливают полуфабрикат **липосомы** с дигидрокверцетином путем растворения дигидрокверцетина в воде при нагревании до 61°C в гомогенизаторе, затем добавляют лецитин, перемешивают в течение часа, затем гомогенизируют 5 мин до однородной массы, затем сушат при температуре 72°C. Затем приготавливают смесь для капсулирования

первоначально дозируя рыбий жир, льняное масло, липоевую кислоту, затем добавляют липосомы с дигидрокверцетином, затем дозируют эйкозапентаеновую, докозагексаеновую и альфа-линоленовую кислоты, фосфор, медь, калий, затем перемешивают и гомогенизируют в течение 10 мин, затем на заключительном этапе последовательно в остывшую смесь дозируют витамин А, Е, селен, затем приготавливают раствор желатина путем дозирования вспомогательных компонентов в следующей последовательности: вода очищенная, глицерин, желатин, затем получают мягкие желатиновые капсулы из готового раствора желатина и смеси для капсулирования на капсульной машине типа SGM 1010, затем капсулы досушивают в сушильных тоннелях 53 часа и выгружают.

Однако в указанном аналоге (прототипе) биологически активный комплекс представлен в виде желатиновых капсул, в которых в липосомальной форме содержится только дигидрокверцетин, вследствие чего эффективность действия остальных компонентов такого БАД на организм недостаточна, а срок хранения остальных биологически активных веществ в капсулах более короткий, чем в липосомах.

Техническим результатом заявляемых двух объектов изобретения является сохранение биологической активности липосомальной БАД в процессе хранения за счет ее изготовления в сухой лиофилизированной форме, выполнения оболочек липосом из липидной смеси, очищенной от органических растворителей, и введения в состав продукта сбалансированного состава витаминов и целевых биологически активных добавок.

Указанный технический результат достигается тем, что в способе получения липидной смеси, включающем приготовление спиртового раствора фосфатидилхолина или соевого лецитина и раствора жирорастворимых витаминов в хлороформе, смешивание указанных растворов и удаление хлороформа под вакуумом, **согласно** изобретения,

для удаления из липидной смеси спирта и остатков хлороформа указанную смесь подвергают лиофилизации в присутствии очищенной воды, размещенной в открытых емкостях отдельно от спиртового раствора липидной смеси на полках сублимационной камеры, причем отношение объема спирта к объему воды составляет не менее 1:2 с получением после окончания процесса лиофилизации твердой липидной смеси с остаточным количеством органических растворителей: хлороформа – менее 0.5 ppm., этанола – менее 0.3 ppm.

Указанный технический результат достигается также тем, что в липосомальной биологически активной добавке к пище в сухой лиофилизированной форме для укрепления волос и иммунитета, включающей наполнитель и равномерно распределенные в нем липосомы, оболочки которых, изготовлены из липидной смеси, а ядра липосом включают водорастворимые витамины и целевые биологически активные добавки, *согласно* изобретения, биологически активная пищевая добавка изготовлена в сухой лиофилизированной форме, липидная смесь оболочек липосом содержит фосфатидилохолин или соевый лецитин и жирорастворимые витамины и получена способом по п. 1, а наполнитель представляет собой порошкообразную структуру и содержит лактозу моногидрат, натрия хлорид и буферный состав для поддержания pH 4,7-7,0 при следующем содержании компонентов лиофилизата в конечном продукте, масс. %:

фосфатидилохолин или соевый лецитин	12,95-20,09
жирорастворимые витамины	0,36-2,34
водорастворимые витамины	0,03-4,34
целевые биологически активные добавки	6,3-37,5
натрия хлорид	2,5-3,92
буферный состав для поддержания pH 4,7-7,0	0,94-1,44
лактоза моногидрат	остальное до 100%

В качестве буферного состава для поддержания pH 4,7-7,0 она содержит трис (гидроксиметил) аминаметан.

Липиды по способности к гидролизу делятся на две большие группы (<https://ru.wikipedia.org/wiki/Липиды>): омыляемые (сложные эфиры спиртов и жирных кислот: триглицериды, фосфолипиды (в т.ч. фосфатидилхолин) и неомыляемые липиды (холестерин, витамины А, Е, Д, К). В качестве источника фосфатидилхолина используют Липоид С-100 или Лецитин соевый.

Для укрепления волос у женщин в качестве водорастворимых витаминов она содержит витамины С, В3, В5, В7, в качестве жирорастворимых витаминов – витамины Е и D3, а в качестве целевых биологически активных добавок она содержит L-лизин, L-цистеин, сухой экстракт пальмы сереноа, сухой экстракт листьев зеленого чая, цинковую соль пирролидонкарбоновой кислоты, сульфат меди, селенит натрия, сульфат железа, диоксид кремния.

Для укрепления волос у мужчин в качестве водорастворимых витаминов она содержит витамины С, В3, В5, В7, в качестве жирорастворимых витаминов – витамины Е и D3, а в качестве целевых биологически активных добавок она содержит L-цистеин, сухой экстракт пальмы сереноа, сухой экстракт листьев зеленого чая, цинковую соль пирролидонкарбоновой кислоты, сульфат меди, селенит натрия, диоксид кремния.

Для укрепления иммунитета в качестве водорастворимых витаминов она содержит витамин В9, в качестве жирорастворимых витаминов – витамины Е, А и D3, а в качестве целевых биологически активных добавок она содержит сухой экстракт куркумы, селексен, цинковую соль пирролидонкарбоновой кислоты, диоксид кремния.

За счет диаметра отверстия мембраны до 0,1 мкм (при экструзии липосомального продукта) удастся обеспечить размер липосом до 0,05-0,15 мкм, что позволило обеспечить высокую загрузку витаминов в

липосомы, так как коэффициент загрузки прямо пропорционален суммарной величине поверхности липидного бислоя и обратно пропорционален размеру липосом.

При включении в липосомы жирорастворимых витаминов в количестве менее 0,36 мас.%, водорастворимых витаминов менее 0,03 мас.% выявляется недостаточная эффективность заявляемой липосомальной БАД к пище при ее употреблении; увеличение количества жирорастворимых витаминов в разовой дозе более 2,34 мас.%, а водорастворимых витаминов более 4,34 мас.% нецелесообразно, так как не приводит к дальнейшему усилению эффекта пищевой добавки.

Экспериментальные исследования показали, что концентрации фосфатидилхолина или соевого лецитина в пределах 12,95-20,09 мас.% и витамина Е в пределах 0,36-1,712 мас.% оптимальны для включения заданного количества витаминов и целевых добавок в липосомы со средним размером частиц 0,15 мкм.

Содержание лактозы в количестве не менее 32,0 мас.% в липидной композиции обеспечивает стабильное сохранение липосомальной мембраны в процессе лиофилизации, а ее содержание более 40,0 мас.% по данным авторов не дает дополнительных преимуществ.

Введение таких компонентов, как натрий хлорид, трис (гидроксиметил) аминотетан в заявляемых концентрациях, обеспечивает сохранение активности витаминов на стадии приготовления липосомальной формы.

Кроме того, лактоза обеспечивает повышение устойчивости готовой липосомальной формы на стадии хранения.

Наличие в липосомальной мембране витамина Е в заявленных соотношениях обеспечивает относительную стабильность липосом при хранении и постепенное высвобождение заключенных в них витаминов при употреблении БАД. Витамин Е (альфа-токоферол), присутствующий в липосомах в заявленных соотношениях, оказывает достаточное

антиокислительное и стабилизирующее действие на витамины и липидные компоненты.

Наличие остаточных количеств органических растворителей на стадии получения липосомальной формы может оказывать негативное влияние как на начальную целевую активность БАД, так и понижать ее в процессе длительного хранения. Известно, что органические растворители интенсифицируют процессы химического окисления, в том числе и перекисное окисление липидов (Iriskulov, B.U. (2019) Modern condition of the problem of lipid peroxide oxidation. *Central Asian Journal of Medicine*: Vol. 2019 : Iss. 1 , Article 7.; O.S.Fedorova, S.E.Olkin, V.M.Berdnikov The chemiluminescence mechanism in 1,10-Phenantroline oxidation during catalytic decomposition of Hydrogen Peroxide. *Z.phys.Chemie*, Leipzig 263 (1982) 3, S.529-549) и обладают денатурирующей способностью по отношению к белкам (А.Б.Белова, В.В.Можаев, А.В.Левашев, М.В.Сергеева, К.Мартинек, Ю.Л.Хмельницкий Взаимосвязь физико-химических характеристик органических растворителей с их денатурирующей способностью по отношению к белкам *БИОХИМИЯ* (1991), Т.56, вып.11, с.1923-1945).

В этой связи при получении твердой смеси липидов (липидной массы) для приготовления липосом, из их раствора в органических растворителях (хлороформе и этаноле), авторами использован метод лиофилизации, что позволяет практически полностью удалить указанные органические растворители.

Лиофилизация растворов липидов позволяет существенно (до уровня, меньшего чем 0.5 ppm) уменьшить в конечном продукте остаточное количество этих органических растворителей и тем самым снизить их негативное инактивирующее воздействие.

Характеристика ингредиентов. Цинк (цинковая соль пирролидон-карбоновой кислоты) - улучшает рост волос и делает их более сильными, заживляет раны, поддерживает в здоровом состоянии кожу и сосуды. Цинк

предупреждает выпадение волос и облысение (особенно при беременности). Является составной частью кератина волос. Необходим для углеводного обмена, участвует в синтезе белков (актуально для роста волос), а также способствует усвоению и усилению воздействия витаминов А и группы В.

Экстракт ягод карликовой пальмы сереноа (*Serenoa Repens*) снижает выпадение волос, улучшает общее состояние и внешний вид волос. Экстракт из ягод карликовой пальмы *Serenoa Repens* является природным ингибитором 5-альфа-редуктазы, который останавливает воздействие на волосяные луковицы гормона дигидротестостероном. Дигидротестостерон способствует разрушению волосяных луковиц на голове. С понижением содержания дигидротестостерона волосы возвращаются к жизни. По мере лечения, восстанавливается толщина и пигментация волос на голове.

Кроме того, экстракт ягод карликовой пальмы одновременно способно подавлять рост волос в тех областях, где они не нужны. Дело в том, что волосы на голове отличаются от волос на лице и теле. В них заложены разные «программы» и они по-разному реагируют на дигидротестостерон. Не секрет, что лысые мужчины зачастую имеют густую бороду и волосатую грудь, а женщины, имеющие лишние волосы на лице и руках лишены роскошной шевелюры. Поэтому, если исключить действие дигидротестостерона, то «на голове» волосы начнут крепнуть, а на руках и лице замедлят рост.

Экстракт листьев зеленого чая содержит витамины С, Р, А, Е, К и группы В; микроэлементы — хром, марганец, селен, цинк; алкалоиды танин и танин; полифенолы; флавоноиды, катехины. Экстракт листьев зеленого чая укрепляет стенки сосудов и капилляров, препятствует нарушению их проницаемости и ломкости; нормализует тканевое дыхание. Обладает антиоксидантным, дезодорирующим, консервирующим действием, противомикробной, протикариесной и противовирусной активностью.

В таблице 1 представлены свойства используемых витаминов для укрепления волос и иммунитета.

Таблица 1. Свойства используемых витаминов в липосомальных БАД к пище.

Буквенное обозначение	Название	Функции
В ₃ , РР	Никотиновая кислота	Отвечает за образование пигментов в волосах. При его недостатке нарушается рост волос, и они начинают рано седеть.
В ₅	Пантотеновая кислота	Укрепляет волосяную луковицу, усиливает кислородное питание волос. Способствует регенерации клеток кожи. Способствует укреплению корней волос
Д3	Холекальциферол	Обеспечивает минерализацию, контролирует всасываемость <u>кальция, магния, фосфора</u> в кишечнике, что влияет на состояние костей и способствует их быстрому восстановлению после травм. <u>Укрепляет иммунитет</u>, снижает риск возникновения сахарного диабета, рассеянного склероза, аутоиммунных заболеваний и т.д. Является необходимым элементом для нормальной жизнедеятельности волосяного фолликула. При его нехватке в организме или потере чувствительности к нему определённых рецепторов, отмечается потеря волос.
В ₇	Биотин	Контролирует обмен жиров, делает кожу головы менее маслянистой, улучшает общую структуру и внешний вид волос. Является источником серы - природного антиоксиданта.
В ₉	Фолиевая кислота	Обеспечивает рост волос. Способствует образованию нуклеиновых кислот и клеточному делению; образование эритроцитов.
А	Ретинол	Укрепляет волосы, снижает сечение кончиков, устраняет выпадение волос, нормализует работу сальных желез, способствует их росту. Стимулирует синтез кератина, предотвращает воспалительные процессы.

Е	Токоферол	Улучшает питание волосяных луковиц и рост волос. Эффективный антиоксидант. Препятствует процессу старения организма, замедляет естественный и возрастной процесс ухудшения состояния волос.
С	Аскорбиновая кислота	Играет большую роль в поддержании нормального состояния стенок капилляров и сохранения их эластичности, что обеспечивает питание волосяных фолликулов. блокирует действие свободных радикалов.

Липосомальная БАД к пище рекомендуется при различных видах алопеции в моно и комплексной терапии вследствие перенесенных заболеваний, стрессов, гормональных нарушений, химического воздействия и ультрафиолетового излучения. Действие указанной БАД направлено на устранение физиологических причин выпадения волос и реализуется благодаря сбалансированному комплексу гидрофильных и липофильных биологически активных соединений. Повысить биодоступность активных соединений, входящих в состав БАД, позволяют микроскопические сферы – липосомы. Липосомы благодаря размерам и структуре беспрепятственно доставляют к волосяному фолликулу активные вещества и восстанавливают циклический характер жизнедеятельности фолликула.

Кроме того, при получении твердой смеси липидов (липидной массы) для приготовления липосом, из их раствора в органических растворителях, хлороформе и этаноле, авторами использован метод лиофилизации, что позволяет практически полностью удалить указанные органические растворители. Известно, что органические растворители интенсифицируют процессы химического окисления, в том числе и перекисное окисление липидов (Iriskulov, B.U. (2019) Modern condition of the problem of lipid peroxide oxidation. *Central Asian Journal of Medicine*: Vol. 2019 : Iss. 1 , Article 7.; O.S.Fedorova, S.E.Olkin, V.M.Berdnikov The chemiluminescence mechanism in 1,10-Phenantroline oxidation during catalytic decomposition of Hydrogen Peroxide. *Z.phys.Chemie*, Leipzig 263 (1982) 3,

S.529-549) и обладают денатурирующей способностью по отношению к белкам (А.Б.Белова, В.В.Можаев, А.В.Левашев, М.В.Сергеева, К.Мартинек, Ю.Л.Хмельницкий Взаимосвязь физико-химических характеристик органических растворителей с их денатурирующей способностью по отношению к белкам БИОХИМИЯ (1991), Т.56, вып.11, с.1923-1945.

Наличие остаточных количеств органических растворителей на стадии получения липосомальной формы может оказывать негативное влияние как на начальную целевую активность препарата, так и понижать ее в процессе длительного хранения.

Лиофилизация растворов липидов позволяет существенно (до уровня, меньшего чем 0.5 ppm) уменьшить в конечном продукте остаточное количество этих органических растворителей и тем самым снизить их негативное инактивирующее воздействие.

На фиг. 1 представлена схема размещения лотков с раствором липидов в органическом растворителе в кассетах, на дне которых расположена очищенная вода, перед размещением кассет на полках камеры лиофилизационной установки.

Ниже приведены примеры 1-4 составов липосомальной БАД к пище.

Пример 1. Липосомальная БАД к пище в сухой лиофилизированной форме для повышения иммунитета в виде порошка во флаконах

Липосомальный комплекс (таблица 2) с куркумином «Иммунобулл Голд» предназначен для повышения иммунитета при профилактике вирусных и бактериальных инфекций. Липосомальная форма позволяет повысить биодоступность природного антибиотика куркумина, который способствует защите от вирусных инфекций и снижает воспалительные процессы. Куркумин в комплексе с витамином А обеспечивает иммуномодулирующие свойства и повышает эффективность действия некоторых интерферонов.

Таблица 2. Состав липосомальной БАД к пище для повышения иммунитета в сухой лиофилизированной форме в виде порошка во флаконах

№ п/п	Ингредиенты	Содержание в 1 упаковке, мас.%
1	Лактоза моногидрат	Остальное до 100%
2	Липоид С 100 (фосфолипиды [смесь с процентным содержанием фосфатидилхолина не менее 94%])	19,8%
3	Натрия хлорид	3,85%
4	Витамин D3	0,00144
5	Цинковая соль пирролидонкарбоновой кислоты (цинк-РСА)	4,81%
6	Витамин Е (альфа-токоферол ацетат)	1,712%
7	Трис (гидроксиметил) аминотетан	1,44%
8	Витамин А (ретинол пальмитат)	0,257%
9	Витамин В9	0,048
10	Сухой экстракт куркумы, 95%	4,81
11	Селексен	0,00361

Витамин D усиливает физические барьеры против проникновения вирусов, снижает вероятность вирусных инфекций и уменьшает тяжесть их симптомов, повышает естественный и адаптивный клеточный иммунитет.

Витамин В9 участвует в образовании и размножении клеток иммунной системы. Витамин Е улучшает формирование иммунного ответа, снижает риск развития инфекции дыхательных путей и окислительный стресс, вызванный вирусной инфекцией. Цинк необходим для клеточного роста и дифференцировки иммунных клеток, оказывает противовоспалительное действие, способствует выработке Т-клеток, которые уничтожают бактерии и вирусы. Селен участвует в адаптивном ответе на вирусные инфекции, помогает выработке антител, улучшает клеточный иммунитет.

БАД применяют перорально путем разведения порошка во флаконе водой в виде разовой дозы 1 раз в сутки во время еды.

Пример 2. Липосомальная БАД к пище в сухой лиофилизированной форме в желатиновых капсулах для повышения иммунитета

Другой вариант липосомального продукта «Иммунобулл Голд» (таблица 3) изготовлен в сухой лиофилизированной форме в желатиновых капсулах, имеет те же биологически активные свойства, что и в примере 1 и применяют по 1 капсуле 1 раз в день во время еды в качестве биологически активной добавки к пище как дополнительный источник витаминов А, D3, B9, Е, цинка, куркумина и селена. Продолжительность приема БАД 1 месяц.

Таблица 3. Состав липосомальной БАД к пище в сухой лиофилизированной форме в желатиновых капсулах для повышения иммунитета

№ п/п	Ингредиенты	Содержание в 1 капсуле, мас.%
1	Лактоза моногидрат	39,09
2	Липоид С 100 (фосфолипиды [смесь с процентным содержанием фосфатидилхолина не менее 94%])	12,95%
3	Натрия хлорид	2,52%
4	Витамин D3	0,001
5	Цинковая соль пирролидонкарбоновой кислоты (цинк-РСА)	3,14%
6	Витамин Е (альфа-токоферол ацетат)	1,12%
7	Трис (гидроксиметил) аминометан	0,94%
8	Витамин А (ретинол пальмитат)	0,17%
9	Витамин B9	0,0314
10	Сухой экстракт куркумы, 95%	3,14
11	Селексен	0,00236
12	Диоксид кремния (дополнительно вводят в капсулы в качестве разрыхлителя порошка с липосомами)	2,29
13	Желатиновая капсула	Остальное до 100%

Пример 3. Липосомальной БАД к пище «Ринфолтил» в сухой лиофилизированной форме для женщин в желатиновых капсулах с целью укрепления волос.

Оболочка липосом состоит из фосфатидилхолина – основной структурный компонент мембран клеток организма, обладают уникальной специфической структурой, обеспечивая высокую сохранность и биодоступность биологически активных веществ. Специально сбалансированный для женщин состав (таблица 4) витаминов (B3, B5, B7, С,

ДЗ, Е), микроэлементов (железо, цинк, селен, медь), аминокислот (L-цистеин и L-лизин) и растительных экстрактов с помощью липосом с минимальными потерями доставляется в организм и способствует росту волос. Экстракт карликовой пальмы сереноа снижает активность фермента 5-альфа-редуктазы, блокирует образование дигидротестостерона и предотвращает выпадение волос. БАД принимают перорально по 1 капсуле 3 раза в день во время еды.

Таблица 4. Состав липосомальной БАД к пище в сухой лиофилизированной форме для женщин в желатиновых капсулах с целью укрепления волос

№ п/п	Ингредиенты	Содержание в 1 капсуле, мас.%
1	Лактоза моногидрат	Остальное до 100%
2	Липоид С 100 (фосфолипиды [смесь с процентным содержанием фосфатидилхолина не менее 94%])	19,74%
3	Натрия хлорид	3,84%
4	Витамин D3	0,0003
5	Цинковая соль пирролидонкарбоновой кислоты (цинк-РСА)	1,44%
6	Витамин Е (альфа-токоферол ацетат)	0,36%
7	Трис (гидроксиметил) аминотетан	1,15%
8	L-лизин	1,2
9	Витамин С (аскорбиновая кислота)	3,59%
10	Витамин В ₃ (никотинамид)	0,48%
11	Витамин В ₅ (кальция пантотенат)	0,18%
12	L-цистеин	9,83
13	Витамин В ₇ (биотин)	0,002%
14	Экстракт пальмы сереноа, сухой	11,02%
15	Сухой экстракт листьев зеленого чая	9,11
16	Медь (сульфат меди)	0,12
17	Селен (селенит натрия)	0,003
18	Железо (сульфат железа)	1,68
19	Диоксид кремния (дополнительно вводят в капсулы в качестве разрыхлителя порошка с липосомами)	3,5

Пример 4. Липосомальной БАД к пище «Ринфолтил» в сухой лиофилизированной форме для мужчин в желатиновых капсулах с целью укрепления волос.

Специально сбалансированный для мужчин состав (таблица 5) витаминов (В3, В5, В7, С, Д3, Е), микроэлементов (цинк, селен, медь), аминокислот (L-цистеин и L-лизин) и растительных экстрактов с помощью липосом с минимальными потерями доставляется в организм и способствует росту волос. Экстракт карликовой пальмы сереноа снижает активность фермента 5-альфа-редуктазы, блокирует образование дигидротестостерона и предотвращает выпадение волос. БАД принимают перорально по 1 капсуле 3 раза в день во время еды.

Таблица 5. Состав липосомальной БАД к пище в сухой лиофилизированной форме для мужчин в желатиновых капсулах с целью укрепления волос

№ п/п	Ингредиенты	Содержание в 1 капсуле, мас.%
1	Лактоза моногидрат	Остальное до 100%
2	Лецитин соевый (смесь фосфолипидов с триглицерид	20,09%
3	Натрия хлорид	3,91%
4	Витамин D3	0,0004
5	Цинковая соль пирролидонкарбоновой кислоты (цинк-РСА)	1,46%
6	Витамин Е (альфа-токоферол ацетат)	0,37%
7	Трис (гидроксиметил) аминометан	1,17%
8	L-лизин	1,3
9	Витамин С (аскорбиновая кислота)	3,66%
10	Витамин В ₃ (никотинамид)	0,49%
11	Витамин В ₅ (кальция пантотенат)	0,18%
12	L-цистеин	10,00
13	Витамин В ₇ (биотин)	0,00244%
14	Экстракт пальмы сереноа, сухой	11,22%
15	Сухой экстракт листьев зеленого чая	9,27
16	Медь (сульфат меди)	0,12
17	Селен (селенит натрия)	0,004
18	Диоксид кремния (дополнительно вводят в капсулы в качестве разрыхлителя порошка с липосомами)	3,5

БАД по примерам 1-4 хранят в сухом, защищенном от попадания прямых солнечных лучей месте при температуре не выше +25°C.

Пример 5. Технология получения липосомальной формы косметической сыворотки.

Липосомы заявленного состава со средним размером 0,15 мкм получают методом экструзии мультиламеллярных везикул через поликарбонатные мембраны со средним размером пор 0,1 мкм.

5.1. Получение раствора липидной смеси.

В емкость ($V=20$ л), содержащую спирт этиловый 95% в количестве 400 мл, добавляют навеску фосфатидилхолина (липоид С-100) или лецитина соевого в количестве $(357,09 \pm 0,01)$ г, перемешивают и выдерживают в течение 3 ч до полного растворения липоида. При этом происходит увеличение объема раствора приблизительно на 0,35 л.

В полимерном стакане вместимостью 200 мл на весах взвешивают токоферола ацетат (витамин Е) в количестве $(6,85 \pm 0,01)$ г, витамин А (ретинола пальмитат) в количестве $(2,85 \pm 0,01)$ г, витамин Д3 в количестве $(0,8 \pm 0,01)$ г и далее добавляют 100 мл трихлорметана (хлороформа). Стакан со смесью витамина Е, витамина А, витамина Д3 и хлороформа помещают на магнитную мешалку для перемешивания до полного растворения холестерина, при этом происходит увеличение объема раствора на 20 мл. После чего доводят объем полученного раствора спиртом этиловым 95 % до объема 170 мл.

В раствор липоида в спирте вводят раствор витаминов Е, А и Д3 в хлороформе и доводят объем раствора спиртом этиловым 95% до 1000 мл, перемешивают.

5.2. Вакуумирование и лиофилизация раствора липидов с получением готовой липидной смеси.

Емкость вместимостью 1,5 л со свежеприготовленным раствором липидов передают на вакуумирование для удаления хлороформа. Для этого

раствор липидов разливают в предварительно подготовленные лотки, загружают в камеру вакуумного шкафа и набирают вакуум до значения минус 1 бар и выдерживают 20 мин. Основная масса хлороформа (90-95%) за указанное время испаряется и скачивается. После этого сбрасывают вакуум и выгружают лотки.

Удаление этилового спирта и остатков хлороформа из раствора липидов проводят в лиофилизационной установке.

Выгруженные из вакуумного шкафа лотки 1 с раствором липидов помещают в кассеты 2 большего размера, на дно каждой из которых налито около 400 мл очищенной воды 3 (фиг. 1). Раствор липидов в лотках 1 не смешивается с очищенной водой 3, расположенной на дне кассет 2. Количество доливаемой в каждую кассету очищенной воды подбирают таким образом, чтобы на одну объемную часть этилового спирта в растворе липидов доливалось две объемные части воды.

Кассеты 2 размещают на полках камеры лиофилизационной установки. Перед лиофилизацией раствор замораживают в установке в течение не менее 5 часов до температуры не выше минус 45°C. При визуальном окончании замораживания жидкостей и достижении температуры на полках лиофильной установки минус 45 °C, конденсатора - минус 75 °C, запускают вакуумирование рабочей камеры лиофилизатора. Через два часа, после понижения температуры конденсатора до минус 85°C, охлаждение полок отключают. Основной процесс лиофилизации происходит при естественном подводе тепла из окружающей среды в рабочую камеру установки. При испарении жидкостей (спирта из лотков 1 и воды 3 из кассет 2) в рабочей камере лиофилизатора образуется газообразная водно-спиртовая смесь с процентным содержанием этилового спирта около 30 – 40%, которая замерзает при температуре минус 28 – 35°C и поэтому эффективно улавливается конденсатором, охлажденным до температуры минус 85°C (этиловый спирт замерзает при температуре минус 114°C). Через 40 часов,

при достижении температуры в лотках 15-20°C, полки лиофилизатора нагревают до 30-35°C со скоростью 3°C в час. с последующей экспозицией в этих условиях еще 6 часов. Этим лиофилизация липидов заканчивается. После окончания процесса лиофилизации для выравнивания давления в лиофилизационную установку через фильтр подают стерильный осушенный аргон и разгерметизируют камеру.

Полученную липидную массу выгружают из лиофилизационной установки и передают на стадию гидратации. При необходимости липидную массу хранят в морозильной камере при температуре не выше минус 20°C. Остаточные количества органических растворителей в полученной липидной массе контролировали методом парофазного статического газохроматографического анализа. Содержание хлороформа – менее 0.5 ppm. (хроматографический пик не обнаружен), этанола – менее 0.3 ppm. (хроматографический пик не обнаружен).

5.3. Приготовление раствора для гидратации, гидратация липидной массы, получение готовой липосомальной БАД к пище

Готовят навески водорастворимых компонентов липосом (в соответствии с примерами 1-4, таблицы 2-5): витамин С, витамины группы В, цинковую соль пирролидонкарбоновой кислоты, экстракт пальмы сереноа, L-лизин, L-цистеин, сухой экстракт листьев зеленого чая, сухой экстракт куркумы, цинковую соль пирролидонкарбоновой кислоты, сульфат меди, селенит натрия, сульфат железа и наполнитель: лактоза моногидрат, натрия хлорид и буферная добавка (трис (гидроксиметил) аминметан).

Навески переносят в емкость для приготовления растворов, добавляют воду для инъекций до расчетного объема. Компоненты перемешивают до полного растворения в течение (10±2) мин при комнатной температуре. Контролируют pH раствора. (должно быть от 4,7 до 7,0). Далее в полученный раствор добавляют навеску липидной смеси и содержимое перемешивают

до полной гидратации липидной массы в течение 30 мин при комнатной температуре.

Полученную липосомальную суспензию (в виде молока) подвергают последовательной формирующей и стерилизующей фильтрации через поликарбонатные мембраны фирмы "Nuclepore" (диаметр пор от 10 до 200 нм) под давлением инертного газа (азот, аргон). В асептических условиях разливают по 1 мл суспензии во флаконы, замораживают при -40°C и проводят лиофильную сушку препарата до достижения остаточной влажности (7 ± 1) мас. %.

В первом варианте изготовления конечного продукта сразу после сушки (состав по примеру 1) флаконы с препаратом герметично укупоривают в атмосфере инертного газа в асептических условиях. Средний диаметр липосом, полученных методом экструзии мультиламеллярных везикул через поликарбонатные мембраны (размер пор от 10 до 200 нм) и имеющих заявляемый состав, составляет 15-400 нм.

Перед употреблением к лиофильно высушенному препарату добавляют 1,0 мл воды и встряхивают до получения однородной суспензии молочно-белого цвета. Продукт готов для перорального применения в качестве БАД к пище.

Во втором варианте изготовления конечного продукта (составы по примерам 2-4) приготавливают смесь для капсулирования лиофилизированного порошка липосом. Процесс приготовления смеси для капсулирования ведут в помещении с влажностью не более 35 % и температуре $(18 - 25)^{\circ}\text{C}$. На электронных весах взвешивают лиофилизированный порошок и загружают его в смеситель. Измельчение лиофилизированного порошка ведут в течение 20 минут. Далее загружают навеску диоксида кремния в количестве 2,29-3,5% от массы лиофилизированного порошка в смеситель и продолжают перемешивание смеси в течение 10 минут.

Приготовленную смесь для капсулирования загружают в бункер капсулонаполняющей машины. Наполнение капсул ведут со средней массой содержимого капсул $207 \text{ мг} \pm 10 \%$. Однородность по массе в пределах $187 \text{ мг} \div 227 \text{ мг}$. Контроль веса наполненной капсулы ведут в начале, середине и по окончании процесса.

Фасовка капсул в банку производится на счетно-фасовочной машине KDC-101 или в блистер на блистер-упаковочной машине WIN.PACK TR 130, на которой происходит формование ячеек в жесткой термопластичной пленке, заполнение ячеек, запечатывание упаковок фольгой, нанесение оттиска номера серии, срока годности, вырубка упаковок.

Пример 6. Обоснования достижения заявляемого технического результата при пероральном применения липосомальной БАД к пище для укрепления волос и иммунитета.

Известно, что витамины способны улучшать обменные процессы в клетках и стимулировать их деление. Особую роль в обмене веществ играют водорастворимые витамины группы В, участвующие в реакциях белкового, липидного и углеводного обмена. Витамины А и С обладают антиоксидантными свойствами и препятствуют старению клеток. Цинк входит в состав более 400 ферментов организма и играет огромную биологическую роль. Известно, что цинк наряду с витамином В6 обладает ингибирующим действием на фермент 5-альфа-редуктазу, преобразующий мужской половой гормон тестостерон в более сильнодействующий андроген дигидротестостерон. Избыток дигидротестостерона вызывает андрогенетическую алопецию. Мощным антиандрогенным действием обладает экстракт карликовой пальмы (сереноя), который содержит жирорастворимые стероиды и флавоноиды, которые и обладают биологической активностью.

При попадании в организм большая часть липосом поглощается клетками ретикулоэндотелиальной системы, состоящей в основном из

макрофагов, способных поглощать из крови посторонние частицы и уничтожать (переваривать) их, что необходимо для поддержания постоянства внутренней среды организма. Наибольшее скопление этих клеток находится в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах и кровотоке. Таким образом, механизм взаимодействия липосом с организмом делает липосомы идеальным носителем биологически активных веществ. При попадании в кровоток, липосомы вместе с содержимым подвергаются перевариванию клетками ретикулоэндотелиальной системы и прекращают воздействовать на внутренние органы и ткани, тем самым минимизируя побочные воздействия биологически активных веществ там, где их действие не предполагалось.

Разработанная БАД к пище с витаминами в липосомах позволяет решать целый ряд задач: транспортирование биологически активных веществ изнутри организма в глубокие слои кожи и волосяные фолликулы за счет липосом малого размера (20-50 нм), уникальные составы, включающие витамины, микроэлементы и растительные экстракты, направленные на улучшение работы клеток кожи и на ослабление нежелательных биохимических процессов за счёт инактивации фермента 5-альфа-редуктазы, являющегося основной причиной алопеций.

Лиофильно высушенная форма косметической сыворотки в липосомах, находящихся в порошкообразном наполнителе, обеспечивает сохранение липосом в наполнителе в процессе хранения косметического средства. В процессе хранения проверялась стабильность липосомальной косметической сыворотки по таким параметрам как внешний вид (изменение внешнего вида в процессе хранения), pH раствора липосомальной сыворотки, содержание витаминов в липосомах. Содержание витаминов в липосомах определяли путем выделения липосомальной фракции с помощью гель-фильтрации. Далее липосомы разрушали и проводили определение содержания витаминов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В процессе

исследования установлено, что срок хранения липосомальной БАД к пище составляет **3 года**, в течение которого гарантированно сохраняются все ее биологически активные компоненты, в том числе витамины.

Экспериментальные данные показывают, что использование липосомальной БАД к пище «Ринфолтил» в сухой лиофилизированной форме для женщин и мужчин в желатиновых капсулах с целью укрепления волос обеспечивают снижение выпадения волос от – 49% до -76%, увеличение диаметра волос от +37% до +51% и увеличение количества волос в стадии роста (анаген) от + 25% до + 35%.

Таким образом, технический результат заявляемого изобретения достигается за счет повышения эффективности действия липосомальной БАД укрепления волос головы и иммунитета, содержащей сбалансированный состав витаминов, микроэлементов и других БАВ, а также сохранения активности БАД в процессе хранения путем ее изготовления в сухой лиофилизированной форме, формирования оболочек липосом из липидной смеси, очищенной от органических растворителей, и введения в состав продукта сбалансированного состава витаминов и целевых биологически активных добавок.

Формула изобретения

1. Способ получения липидной смеси, включающий приготовление спиртового раствора фосфатидилхолина или соевого лецитина и раствора жирорастворимых витаминов в хлороформе, смешивание указанных растворов и удаление хлороформа под вакуумом, **отличающийся** тем, что для удаления из липидной смеси спирта и остатков хлороформа указанную смесь подвергают лиофилизации в присутствии очищенной воды, размещенной в открытых емкостях отдельно от спиртового раствора липидной смеси на полках сублимационной камеры, причем отношение объема спирта к объему воды составляет не менее 1:2, с получением после окончания процесса лиофилизации твердой липидной смеси с остаточным количеством органических растворителей: хлороформа – менее 0.5 ppm., этанола – менее 0.3 ppm.

2. Липосомальная биологически активная добавка к пище в сухой лиофилизированной форме для укрепления волос и иммунитета, включающая наполнитель и равномерно распределенные в нем липосомы, оболочки которых, изготовлены из липидной смеси, а ядра липосом включают водорастворимые витамины и целевые биологически активные добавки, **отличающаяся** тем, что биологически активная пищевая добавка изготовлена в сухой лиофилизированной форме, липидная смесь оболочек липосом содержит фосфатидилохолин или соевый лецитин и жирорастворимые витамины и получена способом по п. 1, а наполнитель представляет собой порошкообразную структуру и содержит лактозу моногидрат, натрия хлорид и буферный состав для поддержания pH 4,7-7,0 при следующем содержании компонентов лиофилизата в конечном продукте, масс. %:

фосфатидилохолин или соевый лецитин	12,95-20,09
жирорастворимые витамины	0,36-2,34
водорастворимые витамины	0,03-4,34

целевые биологически активные добавки	6,3-37,5
натрия хлорид	2,5-3,92
буферный состав для поддержания pH 4,7-7,0	0,94-1,44
лактоза моногидрат	остальное до 100%

3. Добавка к пище по п. 2, *отличающаяся* тем, что в качестве буферного состава для поддержания pH 4,7-7,0 она содержит трис (гидроксиметил) аминметан.

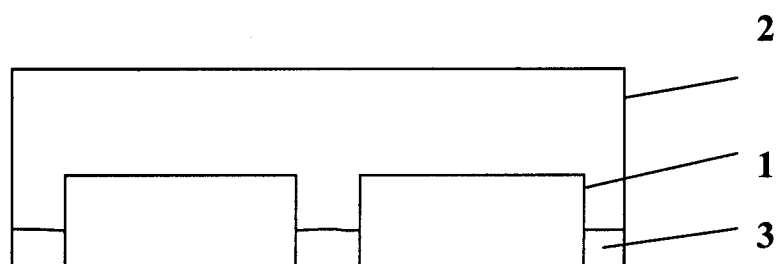
4. Добавка к пище по п. 2, *отличающаяся* тем, что для укрепления волос у женщин в качестве водорастворимых витаминов она содержит витамины С, В3, В5, В7, в качестве жирорастворимых витаминов – витамины Е и D3, а в качестве целевых биологически активных добавок она содержит L-лизин, L-цистеин, сухой экстракт пальмы сереноа, сухой экстракт листьев зеленого чая, цинковую соль пирролидонкарбоновой кислоты, сульфат меди, селенит натрия, сульфат железа.

5. Добавка к пище по п. 2, *отличающаяся* тем, что для укрепления волос у мужчин в качестве водорастворимых витаминов она содержит витамины С, В3, В5, В7, в качестве жирорастворимых витаминов – витамины Е и D3, а в качестве целевых биологически активных добавок она содержит L-цистеин, сухой экстракт пальмы сереноа, сухой экстракт листьев зеленого чая, цинковую соль пирролидонкарбоновой кислоты, сульфат меди, селенит натрия.

6. Добавка к пище по п. 2, *отличающаяся* тем, что для укрепления иммунитета в качестве водорастворимых витаминов она содержит витамин В9, в качестве жирорастворимых витаминов – витамины Е, А и D3, а в качестве целевых биологически активных добавок она содержит сухой экстракт куркумы, селексен, цинковую соль пирролидонкарбоновой кислоты.

7. Добавка к пище по п. 2, *отличающаяся* тем, что в качестве целевой добавки для разрыхления порошкового наполнителя с липосомами в капсулах она дополнительно содержит диоксид кремния.

Способ получения липидной смеси и липосомальная пищевая биологически активная добавка в сухой лиофилизированной форме для укрепления волос и иммунитета с использованием указанной липидной смеси



Фиг. 1

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202100163

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A23L 33/10 (2006.01)
A23L 33/115 (2006.01)
A23L 33/15 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61Q 5/00 (2006.01)
A61Q 5/12 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A23L, A61K, A61Q

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

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A Y	RU 90681 U1 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ВЕКТОР-МЕДИКА" ("ЗАО "ВЕКТОР-Медика")) 20.01.2010, формула, примеры, страница 6, строки 5-26	1 2-7
Y	WO 2019/229271 A1 (MAY, ALEXANDER) 05.12.2019, пункты 1, 15, 18, 20 формулы, страница 24, строки 11-24	2-7
Y	RU 2469706 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВИРУД РУС" и др.) 20.12.2012, формула, реферат, страница 7, строки 33-36	2-7
Y	US 2014/0356338 A1 (YONG-HA PARK и др.) 04.12.2014, параграф [0051]	2-7
Y	US 2008/0305094 A1 (NESTEC S.A.) 11.12.2008, пример 1	2-7
A	RU 2127125 C1 (ДЗЕ ДАУ КЕМИКАЛ КОМПАНИ и др.) 10.03.1999, страница 59, строка 8	3
A	EP 1732500 B1 (E-L MANAGEMENT CORPORATION) 21.11.2018, формула	4, 6
A	US 2011/0217249 A1 (FRANK DREHER) 08.09. 2011, параграфы [0036], [0041], [0104], [0109], [0112], [0113], [0125]	4-7

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

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

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

"Р" - 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

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

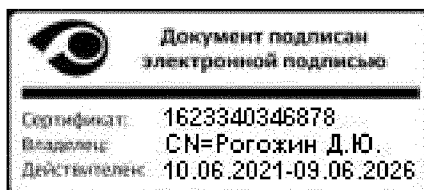
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **23/12/2021**

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы



Д.Ю. Рогожин