



(51) МПК

A61K 35/644 (2015.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 35/644 (2021.02); A61K 47/30 (2021.02); A61K 47/44 (2021.02); A61K 9/06 (2021.02); A61P 31/04 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2021100575, 13.01.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.01.2021

Дата регистрации:
22.07.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.01.2021

(45) Опубликовано: 22.07.2021 Бюл. № 21

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Шикова Юлия Витальевна (RU),
Петрова Виктория Витальевна (RU),
Борцова Юлия Львовна (RU),
Мочалов Константин Сергеевич (RU),
Зарипов Ринат Амирьянович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное автономное научное
учреждение "Институт стратегических
исследований Республики Башкортостан"
(RU),
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2739295 C1, 22.12.2020. RU
2477141 C2, 10.03.2013. RU 2605263 C1,
20.12.2016. ШИКОВА Ю.В. и др.,
Использование в технологии получения
лекарственных препаратов современных
вспомогательных веществ -
высокомолекулярных соединений // The
Journal of scientific articles "Health and
Education Millennium", 20, 1, 2018, с. 222-226.
SHIVA SALIMI et al., (см. прод.)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ МАЗЬ СО СПИРТОВЫМИ ЭКСТРАКТАМИ МАТОЧНОГО МОЛОЧКА И ПРОПОЛИСА

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к антибактериальному средству. Антибактериальное средство для кожи и слизистых в виде мази содержит 10%-ный спиртовой экстракт прополиса и 25%-ный спиртовой экстракт маточного молочка в

качестве действующих веществ и мазевую основу, включающую кремофор RH40, кокосовое масло или масло ши, эмульсионный воск, лутрол F-127 и воду очищенную, при определенном соотношении компонентов. Антибактериальное средство обладает выраженным и пролонгированным антибактериальным,

антиоксидантным действием, хорошей фиксацией поверхности, удобно в применении, без и равномерным распределением на слизистой побочного действия. 3 ил., 3 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

Propolis, royal jelly and pollen from beehive have antibacterial effect on aquatic pathogenic bacterial isolates //
International Journal of Molecular and Clinical Microbiology, 1, 2013, p. 218-224.

R U 2 7 5 2 0 6 6 C 1

R U 2 7 5 2 0 6 6 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 35/644 (2015.01)*A61K 47/30* (2006.01)*A61K 47/44* (2006.01)*A61K 9/06* (2006.01)*A61P 31/04* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 35/644 (2021.02); *A61K 47/30* (2021.02); *A61K 47/44* (2021.02); *A61K 9/06* (2021.02); *A61P 31/04* (2021.02)

(21)(22) Application: **2021100575**, 13.01.2021

(24) Effective date for property rights:
13.01.2021

Registration date:
22.07.2021

Priority:

(22) Date of filing: 13.01.2021

(45) Date of publication: 22.07.2021 Bull. № 21

Mail address:

450008, g. Ufa, ul. Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel

(72) Inventor(s):

**Shikova Yuliya Vitalevna (RU),
Petrova Viktoriya Vitalevna (RU),
Bortsova Yuliya Lvovna (RU),
Mochalov Konstantin Sergeevich (RU),
Zaripov Rinat Amiryanovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe avtonomnoe nauchnoe
uchrezhdenie "Institut strategicheskikh
issledovanij Respubliki Bashkortostan" (RU),
Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **ANTIBACTERIAL OINTMENT WITH ALCOHOLIC EXTRACTS OF ROYAL JELLY AND PROPOLIS**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutical industry.

SUBSTANCE: invention relates to the pharmaceutical industry, namely to an antibacterial agent. The antibacterial agent for the skin and mucous membranes in the form of an ointment contains 10% alcohol extract of propolis and 25% alcohol extract of royal jelly as active ingredients and an ointment base including RH40 cremophore, coconut oil or shea butter,

emulsion wax, lutrol F-127 and purified water, with a certain ratio of components.

EFFECT: antibacterial agent has a pronounced and prolonged antibacterial, antioxidant effect, good fixation and uniform distribution on the mucous surface, convenient to use, without side effects.

1 cl, 3 dwg, 3 tbl, 3 ex

Предлагаемое изобретение относится к области медицины, а именно к фармации, и касается разработки мази, содержащей маточное молочко и спиртовой экстракт прополиса, и может быть использовано в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых (раны, царапины, заеды).

5 Известен линимент синтомицина 1%-ный, 5%-ный и 10%-ный, содержащий антибактериальное действующее вещество хлорамфеникол и мазевую основу, содержащую масло касторовое, эмульгатор №1, гидроксистеаратмакроголлглицерола, кислоту сорбиновую, натрия кармелозу, воду очищенную, используемый для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний в хирургии, дерматологии и акушерстве и гинекологии [Машковский М.Д. Лекарственные средства. 4.2. - М.: Медицина, 1993. - с. 303-304].

Однако данное средство имеет противомикробное, бактериостатическое действие, причем всасываемость препарата при наружном применении незначительна, не имеет противовоспалительного и пролонгированного действия.

15 Известно антибактериальное средство в виде мази, которое содержит, мас. %: эритромицин 0,889-1,333, натрий сернокислый пиро 0,009-0,011, ланолин безводный 36-44, вазелин медицинский 53,1-64,8 [патент RU 2217147, 2003 г.].

Известна композиция наружного применения для лечения ран и деструктивных поражений слизистой и кожи млекопитающих, содержащая эффективное количество наночастиц оксида церия, фармацевтически приемлемый носитель, который включает водорастворимые производные целлюлозы и водорастворимые полисахариды бурых водорослей - пектин, фукоидин и альгинат, при определенном соотношении компонентов, причем целевую добавку выбирают из ряда: иммуномодуляторов, антибактериальных препаратов, стимуляторов репаративных процессов, анальгетиков, анестетиков, противовоспалительных агентов, антиоксидантов, витаминов, полисахаридов или их смесей [патент RU 2699362, 2019 г.].

Известна мазь для лечения ран, включающая вещества растительного происхождения, воск пчелиный, свиной жир, при этом в качестве веществ растительного происхождения содержит измельченную травяную смесь зверобоя продырявленного, вероники лекарственной, листьев лопуха, черноголовки, листьев и стеблей белой лилии, чернокорня при массовом соотношении ингредиентов 1:1:1:1:0,5 соответственно, и дополнительно содержит яичное масло, масло виноградных косточек при определенном соотношении компонентов [патент RU 2706333, 2019 г.].

Наиболее близким аналогом предлагаемого изобретения является мазь для профилактики и комплексного лечения острой респираторной вирусной инфекции, вызванной вирусом гриппа, содержащая в качестве действующего вещества спиртовой экстракт личинок большой восковой моли и 10% спиртовой экстракт прополиса, в качестве мазевой основы - сополимер стирола с малеиновым ангидридом, вазелин, эмульгатор Т-2, кремофор RH40 и лутрол F-68 и воду очищенную при определенном соотношении компонентов [патент RU 2477141, 2013 г.].

Задачей изобретения является расширение арсенала средств с антибактериальной активностью.

Технический результат - создание нового лекарственного средства отечественного производства в форме мази, обладающего выраженным и пролонгированным антибактериальным, антиоксидантным, противовоспалительным и регенерирующим действием, с хорошей фиксацией и равномерным распределением на слизистой поверхности, удобного в применении, без побочного действия.

Предлагаемое антибактериальное средство для кожи и слизистых в виде мази

содержит 25%-ный спиртовой экстракт маточного молочка и 10%-ный спиртовой экстракт прополиса в качестве действующих веществ и эмульсионную мазевую основу, включающую кокосовое масло или масло ши, кремофор RH40, лутрол F-127, эмульсионный воск и воду очищенную, при следующем соотношении исходных

5 компонентов, мас. %:

	25% спиртовой экстракт маточного молочка	20,0
	10% спиртовой экстракт прополиса	5,0
	кокосовое масло или масло ши	20,0
	кремофор RH40	1,0
10	лутрол F-127	20,0
	эмульсионный воск	2,0
	вода очищенная	до 100,0.

Изобретение иллюстрируется следующими материалами: в таблице 1 показана антимикробная активность мази по примерам 1-2. В таблице 2 показана антиоксидантная

15 активность мази, а именно показатели хемилюминесценции в модельной системе, генерирующей активные формы кислорода (АФК) при добавлении препаратов. В таблице 3 показаны результаты суммарного содержания антиоксидантов в спиртовом и водно-спиртовом экстрактах прополиса и маточного молочка. На фигуре 1 показана запись хемилюминесценции в модельной системе, генерирующей АФК после добавления

20 препаратов, где: 1-контроль, 2-спиртовой экстракт маточного молочка 25%-ный, 3-спиртовой экстракт прополиса 10%-ный. На фигуре 2 показана запись хемилюминесценции в модельной системе, генерирующей АФК после добавления препаратов, где: 1-контроль + спирт, 2-спиртовое извлечение из мазевой основы по примеру №1, 3- спиртовое извлечение из мазевой основы по примеру №2.

25 На фигуре 3 показана запись хемилюминесценции в модельной системе, генерирующей АФК после добавления препаратов, где: 1-контроль, 2-водное извлечение из мазевой основы по примеру №1, 3- водное извлечение из мазевой основы по примеру №2.

Все компоненты, входящие в состав мази, разрешены для медицинского применения.

Маточное молочко содержит: протеины (белки) в основном представлены

30 альбуминами и глобулинами в соотношении 2:1; белки маточного молочка близки к белкам сыворотки крови; углеводы (глюкоза, фруктоза, сахароза); витамины А, Д, С, В1, В2, В3, В6, В12, В15, Н, Е, РР, пантотеновую кислоту; свободные жирные кислоты (15): янтарная, пальмитиновая, стеариновая, деценовая и др.; гормоны (эстрадиол, тестостерон, прогестерон); пировиноградная и молочная кислоты; минеральные соли;

35 микроэлементы; ацетилхолин; стерины; липиды [<http://spirkinmed.ru/index.php/produkty-pchelovodstva/matochnoe-molochko>].

Прополиса экстракт спиртовой. Введение одновременно в состав мази спиртовых экстрактов прополиса и маточного молочка повышает антиоксидантную активность мази, способствует проявлению противовирусного, противовоспалительного,

40 репаративного, пролонгированного эффекта мази.

Лутрол F-127 (LutrolF-127), BASF (Германия) 9003-11-6, способствует пролонгированию действующего вещества в составе композиции.

Кремофор RH-40 (Cremofor® RH-40) BASF (Германия) №013635/01-2002 оксиэтилированное гидрогенизированное касторовое масло, улучшает структуру

45 растворителя, повышает биодоступность введенных в состав действующих веществ за счет поверхностно-активных свойств.

Масло кокосовое пищевое - ГОСТ 10766-64. Органическое кокосовое масло первого холодного отжима. Питательный суперпродукт подходит для внутреннего и наружного

применения. Мягкий кокосовый аромат и вкус. Поддерживает работу мозга. Органическое происхождение подтверждено Quality Assurance International (QAI) и USDA Organic. Не содержит ГМО, гексана и пестицидов. Может использоваться в качестве вспомогательного вещества при получении мягких лекарственных средств для

5 наружного применения. Производится на предприятии, проходящем независимые проверки, согласно стандартам с GMP. Кокос - это суперпродукт с легким тропическим ароматом и вкусом. Кокосовое масло является богатым источником среднецепочечных триглицеридов, таких как лауриновая, каприновая и каприловая кислоты.

Масло ши - (Масло карите). Известность в косметологии и медицине масло получило

10 благодаря составу, более 80% приходится на триглицериды - жиры растительного происхождения, необходимые для увлажнения и восстановления клеток. Также в органическом масле содержатся кислоты: олеиновая; стеариновая; пальмитиновая; линолевая; линоленовая. Наименьшую долю (8%) содержания в масле ши занимают неомыляемые вещества: фенолы; токоферолы; тритерпены; стероиды; углеводороды.

15 В незначительном количестве в составе присутствуют терпеновые спирты, которые обеспечивают маслу ши характерный запах. Часто этот компонент извлекают из натуральной среды и добавляют в качестве отдушки в парфюмерию и косметику. Способствует проникновению в кожу, покрытие на кожных покровах препятствует проникновению УФ-лучей, предотвращает обезвоживание.

20 Введение в состав мази 25%-ного спиртового экстракта маточного молочка в количестве 20 мас. % в сочетании с 10%-ным спиртовым экстрактом прополиса в количестве 5 мас. % повышает антимикробную активность мази, стимулирует процессы регенерации тканей, способствует проявлению противовоспалительного, репаративного и противовирусного действия и пролонгированного эффекта лекарственной формы.

25 Помимо проявления известных свойств, каждый компонент заявляемого состава, в совокупности усиливает свое воздействие, что объясняется, очевидно, эффектом их синергизма.

В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что эмульсионная основа обеспечивает надежную фиксацию лекарственного средства на

30 слизистой поверхности при нанесении тонким сплошным слоем, способствует распределению в мазевой основе, эмульсионная основа повышает биодоступность маточного молочка и прополиса счет поверхностно-активных свойств. Придание лекарственному средству формы мази обеспечивает удобство и гигиеничность применения, препарат образует нисползающую пленку, имеет выраженное

35 пролонгированное действие и стойкость при хранении.

Предлагаемую мазь используют следующим образом.

Пример 1

Состав мази, мас. %: 25%-ный спиртовой экстракт маточного молочка - 20,0; 10%-ный спиртовой экстракт прополиса - 5,0; кокосовое масло - 20,0; кремофор RH40 - 1,0;

40 лутрол F-127 - 20,0; эмульсионный воск - 2,0; воды очищенной до 100,0. Получают мазь следующим образом.

Сплавляют кремофор, лутрол, эмульсионный воск и масло кокосовое. Смесь тщательно перемешивают, гомогенизируют и добавляют воду очищенную, перемешивают мешалкой. В полученную мазевую основу добавляют 25%-ный спиртовой

45 экстракт маточного молочка и 10%-ный спиртовой экстракт прополиса. Полученная мазь однородная, желтого цвета, удовлетворительной консистенции, легко распределяется на поверхности кожи, стабильна, плотность - 1,45 г/см³, pH мази - 6,3. Мазь легко наносится на кожу и слизистые покровы с образованием ровного сплошного

мазка, имеет выраженное пролонгированное действие, а также удобство и гигиеничность применения за счет предлагаемой композиции ингредиентов.

Спиртовой экстракт 25%-ного маточного молочка готовят при соотношении, мас. %: маточное молочко 25,0; спирт этиловый 40% до 100,0.

5 Спиртовой экстракт 10%-ного прополиса готовят при соотношении, мас. %: прополис 10,0; спирт этиловый 40% до 100,0.

Пример 2

Состав мази, мас. %: 25%-ный спиртовой экстракт маточного молочка - 20,0; 10%-ный спиртовой экстракт прополиса - 5,0; масло ши - 20,0; кремофор RH40 - 1,0; лутрол F-127 - 20,0; эмульсионный воск - 2,0; воды очищенной до 100,0.

Получают мазь следующим образом.

Сплавляют кремофор, лутрол, эмульсионный воск и масло ши. Смесь тщательно перемешивают, гомогенизируют и добавляют воду очищенную, перемешивают мешалкой. В полученную мазевую основу добавляют 25%-ный спиртовой экстракт маточного молочка и 10%-ный спиртовой экстракт прополиса. Полученная мазь однородная, желтого цвета, удовлетворительной консистенции, легко распределяется на поверхности кожи, стабильна, плотность - $1,45 \text{ г/см}^3$, pH мази - 6,3. Мазь легко наносится на кожу и слизистые покровы с образованием ровного сплошного мазка, имеет выраженное пролонгированное действие, а также удобство и гигиеничность применения за счет предлагаемой композиции ингредиентов.

Пример 3

Состав мази, мас. %: 25%-ный спиртовой экстракт маточного молочка - 20,0; 10%-ный спиртовой экстракт прополиса - 5,0; кремофор RH40 - 1,0; лутрол F-127 - 20,0; эмульсионный воск - 2,0; воды очищенной до 100,0.

25 Получают мазь следующим образом.

Сплавляют кремофор, лутрол, эмульсионный воск. Смесь тщательно перемешивают, гомогенизируют и добавляют воду очищенную, перемешивают мешалкой. В полученную мазевую основу добавляют 25%-ный спиртовой экстракт маточного молочка и 10%-ный спиртовой экстракт прополиса. Полученная мазь однородная, желтого цвета, удовлетворительной консистенции, легко распределяется на поверхности кожи, стабильна, плотность - $1,55 \text{ г/см}^3$, pH мази - 6,3. Мазь легко наносится на кожу и слизистые покровы с образованием мазка, при этом оставляет на коже липкую пленку.

35 Определение антибактериальной активности мази по примерам 1-2, содержащей 25% спиртового экстракта маточного молочка и 10% спиртового экстракта прополиса, проводили согласно требованиям, предъявляемым к лекарственным формам. Исследования антибактериальной эффективности мази проводили по методике, описанной в ГФ XII изд., ОФС 42-0068-07 (Табл. 1).

40 Как показывает фигура 1, в модельной системе, в которой протекали реакции образования АФК добавление препаратов: 25% экстракт маточного молочка спиртовой, 3-10% экстракт прополиса спиртовой при конечной концентрации вещества 1 мг/мл, подлинно подавляло характеристики ХЛ. Максимальную антиокислительную активность (АОА) в данной концепции, показал 2-ой образец - 10%-ный экстракт прополиса спиртовой, который снижал светосумму свечения на 92%. 3-й образец - 45 экстракт маточного молочка 25%-ный спиртовой уменьшал светосумму свечения на 69%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что антиокислительная активность спиртовых извлечений из исследуемых основ имела выраженный характер. Менее выраженный характер отмечался у спиртового извлечения из мазевой основы №2, и

более выраженные свойства были у спиртового извлечения из мазевой основы №1. Согласно таблице 2 и фигуре 3 водные извлечения из мазевой основы №1 обладают АОО.

В сравнительном анализе были исследованы спиртовые и спирто-водные извлечения исследуемых экстрактов прополиса и маточного молочка (таблица 3).

Предлагаемая лекарственная форма - мазь, содержащая продукты пчеловодства маточное молочко и прополис, удобна в использовании и имеет широкую сферу применения в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых.

(57) Формула изобретения

Антибактериальное средство для кожи и слизистых в виде мази, содержащее 10%-ный спиртовой экстракт прополиса в количестве 5,0 мас. % в качестве действующего вещества и мазевую основу, включающую кремофор RH40, лутрол F и воду очищенную, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит в качестве действующего вещества 25%-ный спиртовой экстракт маточного молочка, в качестве мазевой основы дополнительно содержит кокосовое масло или масло ши и эмульсионный воск, а в качестве лутрола содержит лутрол F-127 при следующем соотношении исходных компонентов, мас. %:

25%-ный спиртовой экстракт маточного молочка	20,0
10%-ный спиртовой экстракт прополиса	5,0
кокосовое масло или масло ши	20,0
кремофор RH40	1,0
лутрол F-127	20,0
эмульсионный воск	2,0
вода очищенная	до 100,0

Таблица 1

**Антибактериальная активность мази со спиртовыми
экстрактами маточного молочка и прополиса**

Тест - культура	Диаметр задержки роста микроорганизмов, в мм
Staphylococcus aureus	12,3 ± 0,15
Escherihia colli	18,4 ± 0,25
Pseudomonas auruginosa	17,5 ± 0,20
Proteus vulgaris	18,0 ± 0,50
Candida albicans	22,0 ± 0,18
Enterobactegergonicie	20,5 ± 0,20
Citrobacterolivercus	21,0 ± 0,15
Serratia marcenscens	22,0 ± 0,15
Enterobacter cloacae	17,5 ± 0,50

Таблица 2

**Показатели хемилюминесценции в модельной системе,
генерирующей АФК при добавлении препаратов**

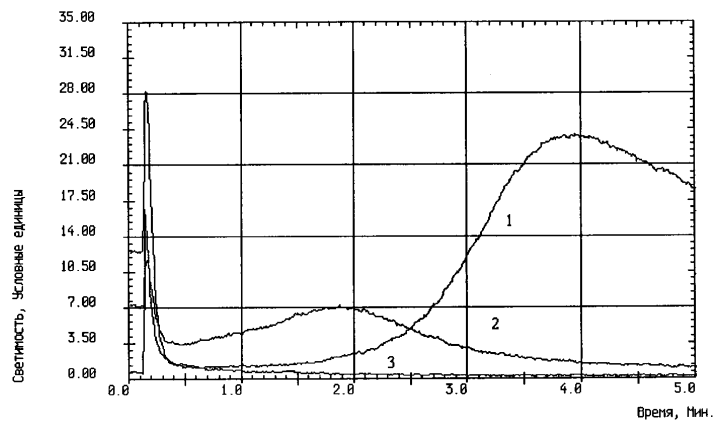
Проба	Светосумма (S), %	Максимальная Светимость (I), %
Спиртовой экстракт прополиса	18,0*	8,0*
Спиртовой экстракт маточного молочка	31,5*	30,0*
Спиртовое извлечение из мазевой основы №1	48,0*	7,0*
Спиртовое извлечение из мазевой основы №2	85,0*	87,3*
Контроль	100	100
Водное извлечение из мазевой основы №1	93,5*	86,0*
Водное извлечение из мазевой основы №2	95,1*	89,2*
Спирт+контроль	100	100

* $p < 0,05$ в сравнении с контрольными пробами.

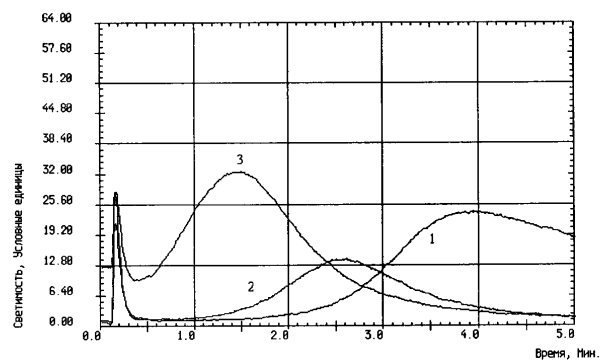
Таблица 3

**Результаты суммарного содержания антиоксидантов в спиртовом
и водно-спиртовом экстрактах прополиса и маточного молочка**

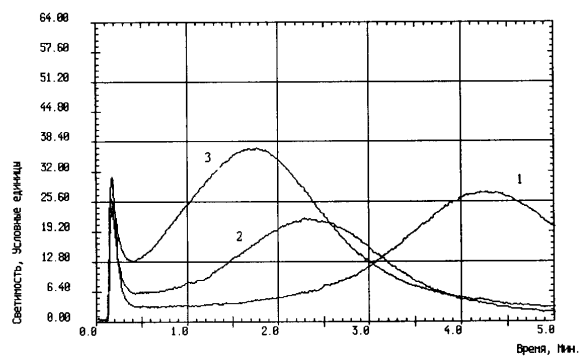
Тип экстракта	Суммарное содержание антиоксидантов, мг/г
Спиртовой	60,53±1,5
Водно-спиртовой 70%	51,21±1,2



Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3