



УКРАЇНА

(19) UA (11) 30628 (13) A

(51) 6 A61K33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ФІЗІОЛОГІЧНО-АКТИВНОГО ЛІКУВАЛЬНОГО ЗАСОБУ "БІПОЛ" ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

(21) 98031557

(22) 27.03.1998

(24) 15.12.2000

(33) UA

(46) 15.12.2000, Бюл. № 7, 2000 р.

(72) Недуєв Юрій Миколайович, Аранчій Сергій Васильович

(73) Недуєв Юрій Миколайович, Аранчій Сергій Васильович

(57) Спосіб одержання фізіологічно-активного лікувального засобу для ветеринарної медицини,

який полягає в термообробці рослинної пентозанвмісної сировини у водному розчині бішофіту, який відрізняється тим, що як пентозанвмісну сировину беруть злакові висівки і змішують їх з водним розчином бішофіту у співвідношенні  $1:(1\div 2)$  в перерахунку на тверді компоненти, термообробку ведуть у кислому середовищі, після чого реакційну масу центрифугують, фугат фільтрують, до фільтрату додають неорганічний колоїдний антацид і упарюють.

Винахід відноситься до способів одержання лікувальних засобів в медичній галузі і може бути використаний в ветеринарній медицині для лікування зовнішніх і внутрішніх захворювань у тварин, зокрема великої рогатої худоби.

Відомий спосіб сухої перегонки деревини (Курс фармакогнозії. Гаммерман А.Ф., Л., Лен. отд. Медгиза, 1960, с. 189-196), коли в результаті термообробки відбувається її розклад і одержання густої темно-бурої рідини, смоли або дьогтю. Одержання дьогтю відомо ще з XVIII століття.

Дьоготь містить одно- і двоатомні феноли і смоли, тому володіє дезинфікуючими властивостями і використовується як зовнішній засіб в мазах від корости і для лікування різних шкірних ран.

Недоліками цього способу є те, що для виготовлення медичного дьогтю використовують тільки бересту берези, а продукт має недостатньо широкий діапазон дії, наприклад, його неможливо застосовувати для лікування внутрішніх захворювань.

Відомий спосіб одержання плантоглоцида, препарату, який містить слизові речовини (суміш полісахаридів) і використовується при лікуванні виразок шлунку (Технологія ліків. Муравьов І.А., том 1, М.: Медицина, 1980, с. 241-242).

Спосіб його одержання полягає в тому, що листя подорожника заливають підігрітою до 90-95°C водою, кип'ятять впродовж 20-25 хвилин, потім настоюють 3-4 години, одержаний екстракт фільтрують і упарюють у вакуумі. Осадження плантоглоцида проводять за допомогою етилового спирту при температурі 65°C. Одержаний таким чином препарат фільтрують, промивають, сушать, подрібнюють і знову підсушують.

Недоліками цього способу є те, що він громіздкий, збір сировини сезонний, а препарат має недостатньо широкий спектр терапевтичної дії - неможливість його використання при зовнішніх захворюваннях.

Відомим спосіб одержання слизових речовин, який полягає в тому, що борошно озимого жита обробляють киплячим органічним селективним розчинником (80%-ним етанолом), сушать і добувають слизові речовини теплою водою, витяжки центрифугують, фільтрують і згущують (Вивчення набувнявілих і розчинних у воді вуглеводів озимого жита. "Прикладна біохімія і мікробіологія", Голєнков В.Д., Траубемберг Г.Д., т. 2, вип. 1, 1966, с. 26-29).

Тут же відомий ще один спосіб одержання слизових речовин, який полягає в тому, що житнє борошно після двократної обробки по 0,5 години киплячим 85%-ним етанолом висушують, полісахариди витягують дистильованою водою при кімнатній температурі. Витяжки проводять два рази при співвідношенні борошна і води  $1\div 6$ . Витяжку центрифугують ліофілізують до 1/4 початкового об'єму, осаджують слизові речовини етанолом.

Недоліками цих способів є те, що при їх впровадженні у виробництво використовують дефіцитні препарати і високоякісні продукти, а сам спосіб трудомісткий.

Відомий спосіб одержання антацидних препаратів у вигляді водної суспензії (Великобританія, з. 1414121. Антацидні препарати і спосіб їх одержання. А61К33/00, А 5 В, заявка: 42958/71, заявлена 06.12.1972 (05.09.1971), опублікована 19.11.1975. Заявник Smith W.H., які містять вису-

(19) UA (11) 30628 (13) A

шену в вакуумі суміш колоїдних часток неорганічного антацида і рівну масову долю розчинного вуглеводу. Антацидом є гідроксид магнію, алюмінію, заліза або основний саліциловий вісмут. Вуглеводдом може бути цукроза, лактоза або гідролізат крохмалю. Сушку в вакуумі проводять при розпиленні, одержують пастообразний продукт, який швидко відновлюється при розріджуванні водою до колоїдної суспензії.

Недоліками указанного способу одержання антацида є його трудомісткість, використання дефіцитних матеріалів, препарат має тільки огортаючі властивості, а значить, спектр його терапевтичної дії обмежений.

Відомий спосіб одержання лікувального засобу із природних органічних і мінеральних матеріалів для лікування шкірних захворювань (Недусев Ю.М., Воронін М.Ф., Даниленко В.С., Вінниченко В.Ф., Козир П.І. Спосіб одержання лікарського препарату "Магніколін" для лікування шкірних захворювань. Патент України № 2540 від 26.12.1994, Бюл. 5-1). Спосіб передбачає термічну обробку пентозанмісткої рослинної сировини в рідкому середовищі в присутності хлориду і оксиду магнію з послідовною фільтрацією і упаркою.

Внаслідок цього способу, прийнятого в якості прототипу, одержують лікарський препарат "Магніколін", який володіє широким діапазоном терапевтичної дії, його застосовують для лікування різних шкірних захворювань, наприклад, опіків.

Недоліками цього способу є повільний і неповний гідроліз пентозанів, тому що термообробка проводиться в слаболужному середовищі, яке утворює малорозчинний оксид магнію. Рекомендована густина розчину хлориду магнію  $1,08 \div 1,12 \text{ г/см}^3$  зовсім мало підвищує розчинність  $\text{MgO}$ , (до  $1,5\text{--}2,0 \text{ г/л}$ ), а значить, оксид магнію, який вводять на початку процесу синтезу лікарського препарату, залишається в твердому нерозчинному стані і видалається у відходи при фільтрації, а препарат збіднюється місткістю антацида.

Вихід цільового продукту становить у середньому всього 34% від маси взятих твердих компонентів.

Одержаний таким чином лікарський препарат придатний тільки для зовнішнього застосування, викликає сильний больовий ефект при нанесенні на уражені частки шкіри і, згідно з Інструкцією по використанню, затвердженою фармакологічним комітетом МОЗ України, потребує попередньої обробки яким-небудь анестетиком, наприклад, дикаїном.

В основу винаходу поставлено задачу розробки способу одержання фізіологічно-активного лікувального засобу для ветеринарної медицини шляхом удосконалення існуючих технологій та використання доступної вихідної сировини з одержанням лікувального засобу з високим вмістом фізіологічно-активних речовин з яскраво вираженими бактерицидними властивостями та широким спектром терапевтичної дії.

Задача досягається тим, що в пропонованому способі одержання фізіологічно-активного лікувального засобу для ветеринарної медицини, який полягає в термообробці рослинної пентозанмісткої сировини в водному розчині бішофіту, в якості пентозанмісткої сировини беруть злакові висівки і

змішують їх з водним розчином бішофіту у співвідношенні  $1 \div (1 \div 2)$  з перерахунку на тверді компоненти, термообробку ведуть у кислому середовищі, після якої реакційну масу центрифугують, фугат фільтрують, до фільтрату додають неорганічний колоїдний антацид і упарюють.

В якості вихідної сировини використовують злакові висівки - пшеничні або житні, та водний розчин природного бішофіту Полтавського родовища.

Для утворення кислого середовища при гідролізі використовують концентровану сірчану кислоту  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , яку додають в водний розчин бішофіту, доводячи концентрацію кислоти до  $0,5 \div 2,0\%$ . Таким чином, гідроліз проходить більш повно.

В якості антацида використовують колоїдний гідроксид магнію  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ , який змінює водневий показник середовища з кислого на лужний, причому гідроксид магнію одержують безпосередньо із природного бішофіту шляхом видалення його відомою содовою технологією з наступним осаджуванням і промивкою.

Запропоновані для використання в наданому способі види сировини не є дефіцитними і окремо один від одного не володіють тими лікувальними властивостями, які притаманні одержаному лікувальному засобу, що проявляє комплекс властивостей, необхідних, наприклад, при лікуванні маститів у великої рогатої худоби при зовнішньому використанні і для профілактики шлунково-кишкових захворювань з наступним застосуванням внутрішньо.

Одержаний лікувальний засіб містить в собі суму мінеральних та органічних речовин, які виявляються відповідними методами аналізу. Вимір оптичної щільності досліджуваного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 275 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм показує присутність фенольних сполук, які після перерахунку на танин містять від 1,0 до 7,0%, а при довжині хвилі 321 нм - присутність суми оксікумаринів після перерахунку на 7оксі-4метилкумарин від 0,3 до 0,8%.

Для порівняння приводяться дані на вміст таких же сполук в лікарському препараті, одержаному за способом-прототипом: танини -  $0,3 \div 0,6\%$ , оксікумарини -  $0,1 \div 0,2\%$ .

Колоїдні властивості лікувальному засобу надають слизисті речовини, які екстрагуються із висівок, перемінного складу, і гідроксид магнію, що міститься в готовому засобі в кількості  $1,0 \div 3,0\%$ .

Вміст бішофіту після перерахунку на хлорид магнію, виявляемого хімічним аналізом, складає  $22,0 \div 28,0\%$ .

Загальними ознаками прототипу і винаходу є використання пентозанмісткої сировини (в прототипі це лушпиння соняшника, у запропонованому винаході - злакові висівки) і водного розчину бішофіту та їх термообробка в автоклаві.

Ознаками, які відрізняють винахід від прототипу, є:

вихідну сировину, в перерахунку на тверді компоненти, беруть у співвідношенні:

- злакові висівки: водний розчин бішофіту -  $1 \div (1 \div 2)$ ;

- гідроліз реакційної маси проводять в кислому середовищі за допомогою сірчаної кислоти, яку

вводять в водний розчин бішофіту, доводячи концентрацію до 0,5÷2,0%, тим самим збільшуючи повноту гідролізу сировини;

- після процесу фільтрації в фільтрат вводять неорганічний колоїдний антацид у вигляді гідроксиду магнію в кількостях, незалежних від розчинності оксиду магнію в водному розчині бішофіту.

Таким чином, лікувальний засіб, одержаний за пропонуваним способом, містить одночасно чотири хімічні сполуки, що мають лікувальні властивості: бішофіт, танини, похідні кумарину, слизові речовини у вигляді полісахаридів та антацид у вигляді гідроксиду магнію. Тому лікувальний засіб володіє широким спектром терапевтичної дії як при зовнішньому, так і при внутрішньому використанні. Крім цього, він проявляє яскраво виражені бактерицидні властивості по відношенню до золотистого стафілокока, синьогнійної палички та інших мікроорганізмів.

Аналіз проведеного пошуку попередніх розробок по науково-технічній літературі і патентній інформації дозволяє зробити висновок, що на дату подання винаходу не виявлено технічного рішення із пропонуваною сукупністю ознак, а значить, запропонований винахід володіє новизною та технічним рівнем, тому що всі ознаки об'єкта винаходу, які відрізняють його від прототипу, є необхідними, а разом зі спільними - достатніми для вирішення поставленої задачі одержання лікувального засобу з високим вмістом фізіологічно-активних речовин, яскраво вираженими бактерицидними властивостями та широким спектром терапевтичної дії при використанні доступної вихідної сировини.

При визначенні співвідношення вихідних компонентів і режимів фізико-хімічних процесів керувались вимогами одержання найбільш оптимального співвідношення фізіологічно-активних сполук, а також повноти гідролізу органічних складових реакційної маси.

Найбільш оптимальним співвідношенням в перерахунку на тверді компоненти є:

- злакові висівки: водний розчин бішофіту – 1:(1÷2).

Якщо розчину бішофіту взяти менше 1 частини, то лікувальний засіб збіднюється місткістю речовини бальнеологічної дії; якщо його взяти більше 2 частин, то в готовому засобі пропорційно знижується концентрація слизових речовин, танинів та кумаринів і зменшується здатність до плівкоутворення.

Експериментально встановлено, що достатньо повний термічний гідроліз висівок проходить в кислому середовищі, яке утворюють з використанням сірчаної кислоти  $H_2SO_4$ , причому в рідкій реакційній фазі її повинно бути 0,5÷2,0%. При наявності сірчаної кислоти менше ніж 0,5% ефект термогідролізу відсутній, а при більше ніж 2,0% сильне кисле середовище руйнує утворені слизові речовини і різко зменшує ступінь колоїдації системи.

З концентрацією сірчаної кислоти тісно зв'язаний вибір температурного режиму процесу, який повинен забезпечити високий ступінь гідролізу реакційної маси не менше ніж 50÷60%. Такий ефект досягається при температурі 140÷145°C, якщо концентрація сірчаної кислоти 0,5%, і температури 120÷125°C при концентрації кислоти 2,0%.

Збільшення температури приводить до повного розпаду слизових речовин, а зниження - не забезпечує повноти гідролізу.

Кількість колоїдного гідроксиду магнію вибирають в залежності від його розчинності в розчині бішофіту. Гідроксид магнію знаходиться в рівновазі з хлоридом магнію при концентрації до 1,5 моль/л. При більш високій концентрації спостерігається виділення осаду складу  $3Mg(OH)_2 \cdot MgCl_2 \cdot 8H_2O$ . Щоб запобігти утворенню гідроксохлоридів магнію найбільш доцільне введення в систему 2,0÷3,0% гідроксиду магнію.

Гідроксид магнію одержують із природного бішофіту безпосередньо перед використанням і вводять в фільтрат після термообробки, а це дає можливість забезпечити бажану кількість антацида в лікувальному засобі незалежно від розчинності гідроксиду магнію в водному розчині бішофіту.

Густина лікувального засобу вибрана експериментально в межах 1,25÷1,35 г/см<sup>3</sup>. При густині менше ніж 1,25 г/см<sup>3</sup> не утворюється плівка, що знижує ефективність лікувального засобу при зовнішньому застосуванні. При густині більш ніж 1,35 г/см<sup>3</sup> утворюється дуже в'язка рідина, яка не здатна до розпилю і утворює товстий шар плівки при зовнішньому застосуванні.

Пропонований спосіб здійснюється за допомогою наявного вітчизняного устаткування, наприклад, автоклава типу ВКО-75 місткістю 75 л (робочий об'єм 60 л), розрахованого на робочий тиск до 0,4 МПа і спорядженого запобіжним клапаном, манометром і термометром для фіксації тиску і температури в замкнутому об'ємі.

Сузь винаходу підтверджується прикладом конкретного виконання.

Приклад

В автоклаві приготують робочий водний розчин природного бішофіту в кількості 50 л, який містить 15 кг шестиводного хлориду магнію, або 7 кг безводного хлориду магнію. В одержаний розчин добавляють сірчану кислоту з таким розрахунком, щоб утворився 2% розчин (місткість 20,24 г/л), і старанно перемішують. Потім при постійному перемішуванні вводять 12 кг пшеничних висівок. Загальний об'єм реакційної маси складає 60 л.

Після повної гомогенізації автоклав герметизують і реакційну масу нагрівають до температури 125°C протягом 2-х годин. При цьому в автоклаві розвивається тиск до 0,35 МПа.

Тривалість термообробки при максимальній температурі не більше ніж 0,5 години, після чого автоклав охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш видаляють і центрифугують для розподілу твердої і рідкої частин. Одержують 55 л рідини і 6,8 кг твердої маси з вологістю 40%. Таким чином, ступінь гідролізу висівок складає 60% по масі.

Фугат фільтрують з використанням вакуум-фільтра, в одержаний фільтрат вводять колоїдний гідроксид магнію в вигляді пасти в кількості 1,5 кг. Одержаний состав упарюють до 22,5 л, при цьому утворюється в'язко-плинна, але ще здатна до розпилю, рідина.

Лікувальний засіб, одержаний при даних параметрах, містить: 25,3% хлориду магнію (в перерахунку на шестиводну сіль - 54,1%); 5,6% танинів;

0,71% кумаринів; 2,6% гідроксиду магнію, все інше становлять слизові речовини в вигляді полісахаридів перемінного складу і вода.

Одержаний лікувальний засіб пройшов виробничі випробування в 7 сільських господарствах Полтавської області. Застосовувався засіб зовнішньо у вигляді аплікацій при лікуванні маститів у

корів, механічних травм і копитної гнилі, а також внутрішньо при лікуванні диспепсії у телят. Отримані позитивні результати.

Автори просять присвоїти пропонованому винаходу спеціальну назву "Біпол" і внести її в загальну назву лікувального засобу.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---