



УКРАЇНА

(19) UA (11) 29722 (13) A

(51) 6 A61K1/06, A01N25/30

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА ЕМУЛЬСІЇ БЕНЗИЛБЕНЗОАТУ І ПРОТИПЕДИКУЛЬОЗНА КОМПОЗИЦІЯ ІНГРЕДІЄНТІВ

(21) 97020666

(22) 17.02.1997

(24) 15.11.2000

(33) UA

(46) 15.11.2000, Бюл. № 6, 2000 р.

(72) Байдюк Іван Миколайович, Крилов Володимир  
Володимирович, Мілованова Ольга Микітівна,  
Хмаренко Раїса Тимофіївна

(73) Байдюк Іван Миколайович

(57) 1. Способ производства эмульсии бензилбензоата, предусматривающий приготовление в условиях нагревания и перемешивания эмульгирующей водной смеси на основе синтетического эмульгатора, добавление мыла, воды, бензилбензоата и его эмульгирование, **отличающийся** тем, что приготовление эмульгирующей смеси на основе синтетического эмульгатора осуществляют в две стадии, на первой из которых получают 12-13%-ный эмульгирующий состав путем смешивания синтетического эмульгатора в количестве 2,9-3,1% мас. к общей массе готовой эмульсии бензилбензоата с нагретой до температуры 55-60°C водой, последующего нагревания полученной смеси при постоянном перемешивании до температуры 78-80°C, охлаждения в течение 4-4,5 ч до температуры 45-50°C и выдерживания в течение суток, а затем на второй стадии полученную массу смешивают с подогретой до температуры 50-60°C водой в течение 30-40 мин до получения 4,0-4,1%-ного раствора синтетического эмульгатора с его последующим самопроизвольным охлаждением до температуры 29-31°C, после чего в приготовленную смесь вводят бензилбензоат в количестве 18-22% к общей массе готовой эмульсии, перемешивают эту смесь в течение 1,4-1,6 ч до получения однородной массы, в которую затем добавляют последовательно мыльный водный раствор и жидкий эмульгатор в виде шампуня, при этом ко-

личественное содержание мыла и шампуня составляет 0,9% и 0,3% к массе готовой эмульсии бензилбензоата соответственно, а полученный состав перемешивают.

2. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что эмульгирующие компоненты в процессе приготовления эмульсии бензилбензоата в каждый объем добавляют в порционном режиме.

3. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что мыло добавляют в виде 32-33%-ного водного раствора.

4. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что полученную водную смесь бензилбензоата, эмульгаторов, шампуня барботируют воздухом снизу вверх.

5. Противопедикулезная композиция ингредиентов, содержащая в качестве действующего начала бензилбензоат, синтетический эмульгатор, мыло и воду, **отличающаяся** тем, что в качестве синтетического эмульгатора используют смесь спиртов синтетических первичных высших жирных фракций C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub> с натриевой солью сульфозфиров таких же спиртов или смесь эфиров полиглицерина и стеариновой кислоты и дополнительно – шампунь в качестве эмульгирующего, вспенивающего и ароматизирующего ингредиента при следующем соотношении компонентов, мас. %:

бензилбензоат	18,0-22,0
синтетический эмульгатор: смесь спиртов синтетических первичных высших жирных фракций C <sub>16</sub> -C <sub>20</sub> с натриевой солью сульфозфиров таких же спиртов или смесь эфиров полиглицерина и стеариновой кислоты	2,9-3,1
мыло	0,9
шампунь	0,3
вода	остальное.

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к технологии производства лекарственной формы - эмульсии бензилбензоата и к противопедикулезному препарату на основе бензилбензоата.

Наиболее близким к предлагаемому изобретению является техническое решение, предусмат-

ривающее получение противопедикулезного средства - эмульсии бензилбензоата путем нагревания и смешивания эмульгирующей синтетической основы с водой, мылом, бензилбензоатом, его эмульгированием [1].

Используемый при осуществлении известного способа компонентный состав содержит в мас. %:

(19) UA (11) 29722 (13) A

бензилбензоата - 20, мыла - 1, твердого эмульгатора Т-2 (смеси эфиров полиглицерина и стеариновой кислоты) - 1, воды - до 100 [1].

Известное решение не сложно в технологическом исполнении, позволяет получить при рецептурном, экстенпериальном изготовлении достаточно устойчивую эмульсию. Готовый препарат на основе бензилбензоата обладает необходимой педикулицидной активностью. Однако содержание и последовательность технологических операций в известном способе, его режимные параметры, состав известного противопедикулезного средства не позволяют в условиях промышленного производства обеспечить наиболее эффективное действие эмульгаторов, стабилизацию полученной эмульсии бензилбензоата и, соответственно, продолжительный срок ее хранения.

В основу изобретения поставлена задача разработки способа производства эмульсии бензилбензоата и разработка противопедикулезной композиции ингредиентов на основе бензилбензоата, в которых соответственно, в способе - за счет осуществления технологического процесса в определенной последовательности при соответствующих режимных параметрах, а в противопедикулезной композиции на основе бензилбензоата - за счет состава, совокупности и количественного соотношения компонентов обеспечивались бы при промышленном производстве наиболее эффективное действие эмульгаторов, необходимая стабильность эмульсии, длительный - до 2-х лет и более срок ее хранения.

Для решения поставленной задачи в способе производства эмульсии бензилбензоата, предусматривающем приготовление при нагревании и перемешивании эмульгирующей водной смеси на основе синтетического твердого эмульгатора, добавление мыла, воды, бензилбензоата, его эмульгирование, согласно изобретению, приготовление эмульгирующей смеси на основе эмульгатора осуществляют в два приема - в две стадии методом последовательного разбавления водой. Вначале на первой стадии получают 12-13%-ную массу "вода-эмульгатор" добавлением эмульгатора к воде, нагретой до температуры 55-60°C, в количестве 2,9-3,1% мас к общей массе готовой эмульсии бензилбензоата и последующим нагреванием при постоянном перемешивании. При достижении температуры 78-80°C нагревание полученной смеси прекращают и массу оставляют охлаждаться при комнатной температуре до температуры 45-50°C в течение 4-4,5 часов. Затем перемешивание прекращают и приготовленную массу выдерживают в течение суток для дозревания. На второй стадии из массы, полученной на первой стадии, готовят 4-4,1%-ный водный раствор синтетического эмульгатора путем смешивания этой массы в течение 30-40 минут с подогретой до 55-60°C водой. Затем смесь охлаждают до температуры 29-31°C, после чего в эту смесь вводят бензилбензоат в количестве 18-22% к общей массе готовой эмульсии, перемешивают в течение 1,4-1,6 ч до получения однородной массы. В полученную массу добавляют мыльный водный раствор с содержанием мыла в количестве 0,9% мас. и шампуни в количестве 0,3% мас. к общей массе готовой эмульсии соответственно.

Каждый эмульгирующий компонент в процессе приготовления эмульсии бензилбензоата добавляют в порционном режиме, т.е. порциями.

Мыло добавляют в виде 31-32%-ного водного раствора.

Полученную смесь всех компонентов эмульсии бензилбензоата барботируют снизу вверх воздухом.

Для решения поставленной задачи противопедикулезная композиция ингредиентов и на основе действующего начала бензилбензоата, а также синтетического эмульгатора, мыла и воду, согласно изобретению, в качестве синтетического эмульгатора содержит смесь спиртов синтетических первичных высших жирных фракций  $C_{16}-C_{20}$  с натриевой солью сульфозэфиров таких же спиртов или смесь эфиров полиглицерина и стеариновой кислоты и дополнительно - шампунь в качестве эмульгирующего, вспенивающего и ароматизирующего ингредиента - при соотношении компонентов, мас. %: бензилбензоат - 18,0-22,0, синтетический эмульгатор (смесь спиртов первичных высших жирных фракций  $C_{16}-C_{20}$  с натриевой солью сульфозэфиров таких же спиртов, или смесь эфиров полиглицерина и стеариновой кислоты) - 2,9-3,1, мыло - 0,9, шампунь - 0,3, вода - до 100.

Совокупность всех признаков предлагаемого решения позволяет при его осуществлении в промышленных условиях обеспечить эффективное действие эмульгаторов, необходимую стабильность эмульсии бензилбензоата, увеличить срок хранения готового препарата до двух и более лет.

Именно предлагаемая последовательность технологических операций при производстве эмульсии бензилбензоата в сочетании с ингредиентным составом противопедикулезной композиции, количественным содержанием компонентов, а именно - последовательность приготовления эмульгирующей основы при определенных температурных, временных параметрах и условиях перемешивания, а также последовательность внесения компонентов смеси, ее состав по ингредиентам и их количеству позволяет осуществить процесс в промышленных условиях с обеспечением эффективного действия эмульгаторов, необходимой стабильности готовой эмульсии, увеличить сроки ее хранения.

В процессе приготовления эмульгирующей синтетической основы в две стадии, на первой из которых готовят 12-13%-ную исходную смесь эмульгатора с водой, а на второй стадии - 4,0-4,1%-ную смесь, за счет выбранных соотношений между концентрациями каждой стадии в дисперсионной среде создаются условия для обеспечения оптимальной степени дисперсности эмульгатора и эмульгируемой основы - бензилбензоата. При этом температурные режимы обработки смесей, подогрев используемой в производственном процессе воды до температуры 55-60°C в выбранных диапазонах значений оптимальны для подготовки эмульгирующей основы к добавлению бензилбензоата. Температурная обработка водной смеси эмульгатора нагреванием при постоянном перемешивании до температуры 78-80°C с последующим охлаждением при комнатной температуре в течение 4-4,5 ч до 45-50°C и выдерживанием в течение суток на первой стадии, то есть постепен-

ным охлаждением расплава эмульгатора, позволяет одновременно обеспечить созревание смеси "вода-эмульгатор" до однородной массы, которая приобретает необходимую однородность и восприимчивость для ее дальнейшего, последовательного разбавления водой и получения 4,0-4,1%-ной смеси синтетического эмульгатора. После самопроизвольного охлаждения до температуры 29-31°C полученная смесь обладает по консистенции, однородному состоянию максимально выраженной способностью снижать межфазное поверхностное натяжение по отношению к эмульгируемому бензилбензоату, который добавляют в количестве 18-22% к массе готовой эмульсии. Добавление 32-33%-ного мыльного водного раствора и шампуня в количестве 0,9% и 0,3% к массе готовой эмульсии соответственно после добавления бензилбензоата обеспечивает усиление стабилизации эмульсии за счет кумулятивного действия поверхностно-активных веществ. Порционная подача эмульгирующих компонентов в процессе приготовления эмульсии, барботирование приготовленной смеси способствуют увеличению активности эмульгатора.

Ингредиенты получаемой композиции - эмульсии бензилбензоата - синтетический эмульгатор именно в количестве 2,0-3,1% обеспечивает начиная с процесса приготовления смеси эмульгатора с водой его оптимальную дисперсность и, как компонентная эмульгирующая основа, позволяет оптимально сочетаться во взаимодействии в процессе всех стадий приготовления эмульсии с остальными компонентами смеси эмульсии в пределах их предлагаемого количественного содержания. При этом добавление шампуня, обладающей технологическим эмульгирующим свойством и потребительскими свойствами - вспенивающим и ароматизирующим, усиливает также и гомогенизирующий эффект. Таким образом, особенности технологической схемы производства эмульсии бензилбензоата определяются также составом и количественным содержанием противопедикулезной композиции ингредиентов, их непосредственным влиянием на процесс, характером взаимодействия и участием в осуществлении этого процесса.

Предлагаемое решение - способ производства эмульсии бензилбензоата и противопедикулезная композиция ингредиентов позволяет эффективно реализовать технологический процесс в промышленных условиях и получить устойчивую эмульсию с длительным - более двух лет, сроком хранения.

Таким образом, предлагаемое решение соответствует критериям "новизна" и "изобретательский уровень".

Сущность предлагаемого решения поясняется следующими примерами.

Пример 1. Принципиальная технология производства эмульсии бензилбензоата иллюстрирована схемой аппаратного оформления процесса с соответствующими линиями подвода материальных потоков (фиг.), которая включает: 1 - реактор для приготовления водной смеси эмульгатора на первой стадии, 2 - мерник для воды очищенной, 3, 4 - емкости для созревания массы "вода-эмульгатор", полученной на первой стадии, 5 - реактор

для приготовления эмульсии бензилбензоата, в котором осуществляют вторую стадию приготовления эмульгирующей основы, 6 - емкость для водного мыльного раствора, 7 - мерник для бензилбензоата, 8 - насос, 9 - емкость с шампунью, 10 - фильтр. Приготовление эмульгирующего состава на основе синтетического эмульгатора осуществляют в две стадии. Вначале, на первой стадии готовят 12,8%-ную водную смесь эмульгатора. В реактор 1 из емкости 2 заливают очищенную воду в количестве 120 л. В рубашку реактора 1 подают пар и нагревают воду до температуры 51±1°C. Затем в реактор 1 небольшими порциями загружают в количестве 15,4 кг эмульгатор № 1 - сплавленную смесь спиртов синтетических первичных высших жирных фракции C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub> (ТУ 38.107119-85, высшего сорта) с натриевой солью сульфозэфиров таких же спиртов, при соотношении в среднем 25:1. Включают мешалку и при непрерывном перемешивании и подогреве паром ведут расплав эмульгатора. При достижении температуры 79±1°C масса "вода-эмульгатор" становится однородной, пар закрывают и массу оставляют самопроизвольно охлаждаться при комнатной температуре до 45±1°C в течение 4-х часов. Затем мешалку выключают и приготовленную массу выгружают в другие емкости 3 и 4, в которых эту массу оставляют на сутки до созревания. Выход продукта - 126,0 кг. Затем готовят вторую порцию. На второй стадии получают 4%-ную водную смесь эмульгатора. Для этого в реактор 5 приготовления эмульсии бензилбензоата из мерника 2 заливают 518,0 л подогретой до 56±1°C очищенной воды. Затем небольшими порциями добавляют массу, полученную на первой стадии, в количестве 252,0 кг, включают мешалку и перемешивают в течение 30-45 мин до получения однородной массы. Мешалку выключают и масса охлаждается самопроизвольно до температуры 30±1°C. При достижении указанной температуры из мерника 7 насосом 8 в реактор перекачивают 201,56 кг бензилбензоата и ведут перемешивание в течение 1,5 ч до его равномерного распределения по всему объему - полной гомогенизации.

Предварительно готовят водный раствор мыла. Хозяйственное мыло (ГОСТ 790-89) измельчают (фракции 5-10 мм), загружают в отдельную емкость 6 в количестве 9,07 кг и заливают очищенной водой в количестве 20 л. Раствор перемешивают и оставляют для растворения мыла на сутки. Получают 31,2%-ный водный раствор мыла. Выход продукта - 29,0 кг.

В полученную водную смесь синтетического эмульгатора № 1 в реактор 5 постепенно порциями вводят из емкости 6 водный раствор мыла 29,0 кг и из емкости 9 - шампунь в количестве 3,02 кг. Полученный состав перемешивают в течение 30 минут. После окончания перемешивания осуществляют барботаж воздухом смеси снизу вверх воздухом.

Содержание бензилбензоата в эмульсии - 20%.

Готовую эмульсию через нижний спуск реактора 5 выгружают при помощи фильтра 10 для исключения неоднородности и механических включений и передают на стадию фасовки и упаковки.

Пример 2. Приготовление эмульгирующего состава осуществляют в две стадии. В качестве синтетического эмульгатора используют эмульгатор "Твердый-2" (Т-2) - смесь эфиров полиглицерина и стеариновой кислоты (ТУ 10.04.40.24-89). Вначале получают 12,5%-ный раствор эмульгатора. В реактор 1 заливают очищенную воду в количестве 120 л. В рубашку реактора 1 подают пар и нагревают воду до температуры  $59 \pm 1^\circ\text{C}$ . Затем в реактор 1 небольшими порциями загружают в количестве 15,2 кг эмульгатор Т-2. Включают мешалку и при непрерывном перемешивании и подогреве паром ведут расплав эмульгатора. При достижении температуры  $79 \pm 1^\circ\text{C}$  масса "вода-эмульгатор" становится однородной, пар закрывают и массу оставляют охлаждаться при комнатной температуре до  $49 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 4,5 часов. Затем мешалку включают и приготовленную массу выгружают в другие емкости 3 и 4, где ее оставляют на сутки до созревания до густоты сметаны. Затем готовят вторую порцию. На второй стадии получают 4%-ную водную смесь эмульгатора. В реактор 5 приготовления эмульсии бензилбензоата заливают из мерника 515 л подогретой до температуры  $59 \pm 1^\circ\text{C}$  очищенной воды. Затем в реактор 5 небольшими порциями добавляют массу, полученную на первой стадии, в количестве 250,0 кг, включают мешалку и перемешивают в течение 30-40 минут до получения однородной массы. При этом температура массы должна быть не менее  $43-45^\circ\text{C}$ . При этой температуре достигается наиболее полная степень однородности. Мешалку выключают и масса охлаждается самопроизвольно до  $30 \pm 1^\circ\text{C}$ . При достижении этой температуры из мерника насосом 8 в реактор 5 перекачивают 205 кг бензилбензоата и ведут перемешивание в течение 1,5 часа до равномерного распределения по всему объему.

Предварительно готовят раствор мыла. Хозяйственное мыло измельчают, загружают в отдельную емкость в количестве 9,07 кг и заливают очищенной водой в количестве 20 л. Раствор перемешивают и оставляют для полного растворения мыла на сутки. Получают 31,2%-ный раствор мыла. Выход продукта - 29,0 кг.

В водную смесь эмульгатора "Т-2" постепенно порциями вводят водный раствор мыла 29,0 кг и шампуня 3,02 кг. Используют шампунь на основе синтетических поверхностно-активных веществ (ТУ 10-04-16-161-89, Извещение № 1 об изменении ТУ-10-04-16-161-89). Полученный состав перемешивают в течение 30 минут. После окончания перемешивания осуществляют барботаж смеси снизу вверх воздухом. Содержание бензилбензоата в полученной эмульсии - 21%.

Готовую продукцию выгружают через фильтр и передают на стадию фасовки и упаковки.

Пример 3. Получение эмульсии бензилбензоата осуществляют как в примере 1, но в качестве мыла используют мыло зеленое (ФС 42-1720-81).

Пример 4. Получение эмульсии бензилбензоата осуществляют как в примере 2, но в качестве мыла используют мыло зеленое (ФС 42-1720-81).

Пример 5. Противопедикулезную композицию ингредиентов на основе бензилбензоата получают предлагаемым способом. При этом эмульгирующие ингредиенты этой композиции являются одновременно компонентами, используемыми для осуществления предлагаемой технологии, обеспечивающими, определяющими ее эффективность.

Предлагаемая противопедикулезная композиция ингредиентов содержит, мас. %: бензилбензоата - 20%, смеси спиртов синтетических первичных высших фракций  $\text{C}_{16}-\text{C}_{20}$  с натриевой солью сульфозфиров таких же спиртов (ТУ 38.107119-85) с натриевой солью сульфозфиров таких же спиртов - 3,0, мыло хозяйственное (ГОСТ 790-89) - 0,9, шампунь (ТУ 10-04-16-161-89, извещение № 1 об изменении технических условий от 17.09.90), остальное - вода.

Пример 6. Противопедикулезная композиция ингредиентов на основе бензилбензоата как в примере 5, но в качестве мыла используют мыло зеленое.

Пример 7. Противопедикулезная композиция ингредиентов содержит, мас. %: бензилбензоата - 20,5, смеси эфиров полиглицерина и стеариновой кислоты (ТУ 10.04.40.24-89) - 2,9, мыло хозяйственное - 0,9, шампунь - 0,3, вода - остальное.

Пример 8. Противопедикулезная композиция ингредиентов как в примере 7, но в качестве мыла используют мыло зеленое.

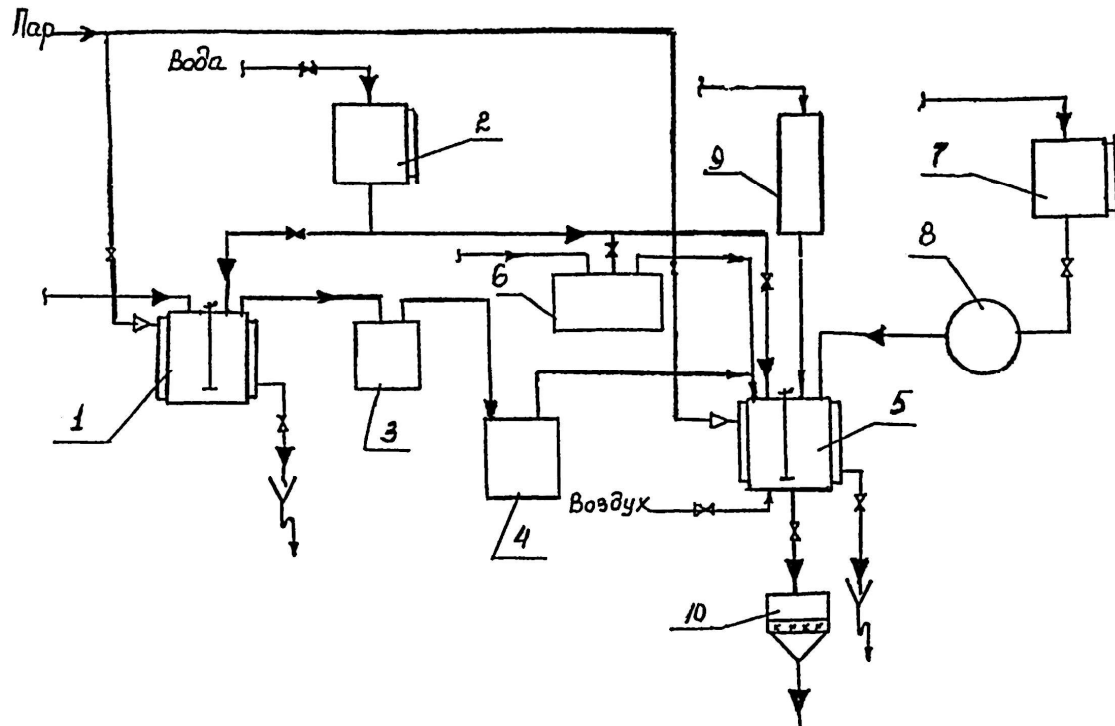
Граничные значения режимных параметров предлагаемого способа производства определены расчетными и экспериментальными данными. При этом оптимальные сочетания температурных, временных режимов, их минимальные и максимальные значения определены в предельном диапазоне эффективной стабильности получаемой эмульсии, а именно - значение нижнего и верхнего предела каждого из указанных режимных параметров определялись в связи с их влиянием на устойчивость получаемой эмульсии. Пределы значений количественного содержания ингредиентов противопедикулезной композиции определены также исходя из предельного диапазона эффективной стабильности получаемой эмульсии и в соответствии с требованиями к лекарственным препаратам.

Предлагаемое решение испытано в условиях опытно-промышленного производства.

Результаты продолжительных испытаний в многократных повторностях показывают эффективность реализации предлагаемой технологии и противопедикулезной композиции в промышленных условиях. При осуществлении предлагаемого способа оценивалась эмульгирующая эффективность технологических сред, содержащих используемые эмульгаторы, стабильность получаемой эмульсии. Сравнительная оценка свойств педикулезной композиции ингредиентов показала, что все образцы готового препарата сохраняют педикулезные свойства более 24 месяцев.

Источники информации

1. Технология лекарственных форм. Под редакцией Кондратьевой Т.С. М., "Медицина", 1991, с. 248 - прототип.



Фиг.

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 60x84 1/8.  
 Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 35 прим. Зам. \_\_\_\_\_

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