



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89605** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61K 31/335** (2006.01)  
**A61J 3/04** (2006.01)  
**A61C 1/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 14008</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Шкарапута Леонід Миколайович (UA),</b> <b>Тищенко Людмила Олександрівна (UA),</b> <b>Шевченко Людмила Анатоліївна (UA),</b> <b>Кухар Валерій Павлович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>02.12.2013</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2014</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2014, Бюл.№ 8</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА</b> <b>НАФТОХІМІЇ НАН УКРАЇНИ,</b> вул. Мурманська, 1, м. Київ-94, МСП-660, 02660 (UA)

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МАЗІ ТЕОБОНУ-ДИТІОМІКОЦИДУ****(57) Реферат:**

Спосіб одержання мазі Теобону-дитіомікоциду (ТД) здійснюють шляхом змішування N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію (субстанції ТД) та фармацевтичного вазеліну (основи мазі) в проточно-змішувальній установці, що включає реактор-змішувач, насосно-диспергуючий агрегат типу "Фарматрон-3000" та допоміжну ємність з мішалкою. В реактор-змішувач завантажують 90-95 % маси основи, розігрівають її до 60-65 °С, решту основи змішують з субстанцією, розігрівають до такої ж температури і додають до основи, що вже знаходиться в реакторі. Температуру суміші в реакторі підтримують на рівні 60-65 °С, зменшують в змішувально-циркуляційній системі тиск до 550-600 мм рт. ст., включають насосно-диспергуючий агрегат і циркулюють впродовж 40-45 хв, знімають вакуум, охолоджують до 47-52 °С і розфасовують в туби.

**UA 89605 U**



Корисна модель належить до способу одержання лікарського засобу - суспензійної мазі для лікування грибкових уражень шкіри. Заявлений об'єкт може бути використаний на виробництвах, пов'язаних з гомогенізацією та подальшим фасуванням низькоконцентрованих суспензій.

Мазь Теобону-дитіомікоциду (ТД) [1] характеризується широким спектром антимікотичної дії, високою ефективністю, нешкідливістю, не поступається відомим закордонним антимікотикам і статистично достовірно переважає Клотримазол і Мікозолон - найбільш поширені препарати, що використовуються для лікування мікозів шкіри. Теобон-дитіомікоцид не потребує додаткового використання кератолітичних засобів, оскільки сам успішно долає бар'єр у вигляді рогового шару епідермісу.

Відомий спосіб [2] (патент Росії 2097063) одержання кортикостероїдної мазі, який передбачає попереднє приготування концентрату шляхом розтирання суміші гідрокортизону ацетату і лівоміцетину з розплавленим вазеліном у співвідношенні 1:2 до одержання дисперсності концентрату 15-25 мкм, приготування основи шляхом змішування при температурі 75-80 °С вазеліну, стеаринової кислоти, ланоліну, сорбітанолеату і вазелінового масла, що послідовно вводяться, введення при тій же температурі концентрату, потім дистильованої води, що має температуру 20-30 °С, і подальше емульгування одержаної суміші протягом 60-75 хв зі швидкістю 1300-1500 об./хв при її одночасному охолодженні.

Недоліком способу є складнощі, пов'язані з попереднім розтиранням суміші гідрокортизону ацетату і лівоміцетину з розплавленим (температура близько 40-50 °С) вазеліном.

Патентом Росії 2217147 [3] захищено антибактеріальний засіб у вигляді мазі і спосіб його одержання, за яким лікарську субстанцію в вигляді порошку еритроміцину подрібнюють до розміру часточок 40-50 мкм. Змішують зі стабілізатором, за який використовують подрібнений натрій сірчаноокислий піро. Його просівають. Мазеву основу готують, змішуючи емульгатор, за який використовують ланолін безводний і вазелін медичний. Їх розплавляють при температурі 50-55 °С, охолоджують до температури 30-35 °С, змішують при цій температурі з сумішшю порошків лікарської субстанції і стабілізатора. Гомогенізацію проводять впродовж 2-3 хв, при цьому співвідношення компонентів складає, мас. %: еритроміцин 0,889-1,333, натрій сірчаноокислий піро 0,009-0,011, ланолін безводний 36-44, вазелін медичний 53,1-64,8.

Недоліком даного способу є необхідність попереднього подрібнення субстанції.

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб одержання мазі ТД за патентом України на корисну модель № 59343 [4]. Мазь препарату на основі дозволеного до медичного застосування вазеліну готують згідно з правилами ГФ XI вип. 2 [5] - нерозчинні в основі лікарські речовини попередньо подрібнюють до якнайдрібнішого порошку, розтираючи з половиною кількістю від маси лікарської речовини попередньо розплавленої основи.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення способу одержання мазі Теобону-дитіомікоциду, який за рахунок визначених температур, тиску, часу змішування забезпечить подрібнення субстанції до певного розміру, однорідність реакційної суміші з досягненням регламентованого значення концентрації діючої речовини, здатність мазі до сталого фасування, виключить загрозу аерації суміші і конденсації частки основи на вільних внутрішніх поверхнях реакційного апарата.

Додатковим результатом буде спрощення виробництва, поліпшення умов праці, скорочення браку при виготовленні мазі.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб одержання мазі Теобону-дитіомікоциду базується на змішуванні N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію ( $C_5H_8KNO_2S_3$ , субстанція ТД) і фармацевтичного вазеліну (основи мазі) в проточно-змішувальній установці, яка складається з реактора-змішувача, насосно-диспергуючого агрегату типу "Фарматрон-3000", проміжної ємності з мішалкою. В реактор-змішувач завантажують 90-95 % основи мазі і розігрівають її до 60-65 °С, решту основи змішують з діючою речовиною, розігрівають до такої ж температури і додають до основи, що вже знаходиться в реакторі. Температуру в реакторі підтримують на рівні 60-65 °С, зменшують тиск до 550-600 мм рт. ст. і включають насосно-диспергуючий агрегат, циркулюють суміш протягом 40-45 хв, знімають вакуум, охолоджують до 47-52 °С і розфасовують в туби.

Новизна способу одержання мазі Теобону-дитіомікоциду полягає в тому, що в реактор-змішувач завантажують 90-95 % основи мазі і розігрівають її до 60-65 °С, решту основи змішують з діючою речовиною, розігрівають до такої ж температури і додають до основи, що вже знаходиться в реакторі. Температуру в реакторі підтримують на рівні 60-65 °С, зменшують тиск до 550-600 мм рт. ст. і включають насосно-диспергуючий агрегат, циркулюють суміш протягом 40-45 хв, знімають вакуум, охолоджують до 47-52 °С і розфасовують в туби.

Суть корисної моделі пояснюється конкретними прикладами.

## Приклад 1

В реактор-змішувач завантажують 30,15 кг вазеліну білого фармацевтичного, нагрівають його до 60-65 °С. В окрему ємність завантажують 1,67 кг субстанції і таку ж кількість вазеліну, нагрівають також до 60-65 °С і через підігріту лійку виливають одержану суспензію в реактор. Температуру в реакторі підтримують на рівні 60-65 °С, зменшують тиск в реакторі до 550-600 мм рт. ст., включають насосно-диспергуючий апарат "Фарматрон-3000" і циркулюють суміш протягом 40-45 хв, після чого знімають вакуум, охолоджують мазь до 47-52 °С і подають її на фасування. Результати наведені в таблиці.

## Приклад 2

Мазь ТД одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що змішування основи з субстанцією ведуть при 50-55 °С. Результати наведені в таблиці.

## Приклад 3

Мазь ТД одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що змішування основи з субстанцією ведуть при 70-75 °С. Результати наведені в таблиці.

## Приклад 4

Мазь ТД одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що тиск в змішувально-циркуляційній системі складає 740-760 мм рт. ст. Результати наведені в таблиці.

## Приклад 5

Мазь ТД одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що тиск в змішувально-циркуляційній системі складає 350-400 мм рт. ст. Результати наведені в таблиці.

## Приклад 6

Мазь ТД одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що перед фасуванням мазь охолоджують до 35-40 °С. Результати наведені в таблиці.

## Приклад 7

Мазь ТД одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що перед фасуванням мазі її температура складає 65-70 °С. Результати наведені в таблиці.

Концентрацію діючої речовини в мазі визначають за методикою, викладеною в Методах контролю якості до РП № UA/4171/02/01 [6]: зважують 1 г мазі (точна наважка) у хімічному стакані ємністю 100 мл, додають 5 мл гексану Р і ретельно гомогенізують скляною паличкою, додають 5 мл води Р, перемішують і виливають у ділильну лійку ємністю 50 мл. Вміст лійки перемішують коливальними рухами протягом 20-30 с, водний шар зливають у стакан ємністю 100 мл для титрування. В стакан з рештками мазі наливають 5 мл гексану Р, ретельно змивають рештки мазі і додають 5 мл води Р. За допомогою ділильної лійки відокремлюють водний шар, який зливають у стакан для титрування. Процедуру повторюють ще раз. Зібраний після трьох розділень водний шар є пробой для визначення діючої речовини. До неї додають 1 мл 0,25 М розчину кислоти сірчаної (обережно, виділяється сірковуглець. Працювати у витяжній шафі у відсутності відкритого вогню). Одержаний розчин витримують на водяній бані при температурі від 60 до 70 °С протягом 5 хв. Розчин охолоджують до кімнатної температури і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду Р потенціометрично. У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0,02494 г  $C_5H_8KNO_2S_3$ .

Однорідність часток субстанції визначають за ДФУ, вип. 1: чотири проби препарату по 20-30 мг кожна, поміщають на предметне скло, накривають другим предметним склом і міцно притискають стекла до утворення плями діаметром близько 2 см. При розгляді одержаних плям неозброєним оком на відстані близько 30 см від очей виявляють кількість видимих часток. Якщо в полі зору є сторонні включення хоча б у одній плямі, визначення проводять ще на восьми пробах.

Густину мазі визначають згідно з ГОСТ 3900-85 [7].

В'язкість мазі контролюють за допомогою віскозиметра Реотест-2 [8].

Умови виробництва та поточні показники якості\* мазі Теобону-дитіомікоциду

Приклад	Маса завантаженого в реактор вазеліну, кг	Маса завантаженої в реактор субстанції, кг	Частка субстанції в реакційній суміші, %	Температура реакційної суміші, °C	Тиск в реакторі, мм рт. ст.	Зміна концентрації діючої речовини в реакторі, % (Кількість часток в полі зору, шт.)						Характеристика мазі перед фасуванням		
						10 хв	20 хв	40 хв	60 хв	80 хв	120 хв	Температура, °C	Густина, кг/м³	В'язкість, Па·с
1	31,8	1,67	4,99	60-65	550-600	6,10 (5)	5,60 (2)	5,15 (0)	5,00 (0)	5,10(0)	4,95 (0)	47-52	862	0,0342
2	30,9	1,63	5,01	50-55	550-600	5,82 (5)	4,32 (5)	5,62 (4)	5,63 (2)	5,28 (0)	5,32 (0)	47-52	864	0,0366
3	32,0	1,68	4,99	70-75	550-600	5,60 (3)	4,58 (2)	4,80 (0)	4,68 (0)	4,88 (0)	4,89 (0)	47-52	859	0,0300
4	31,7	1,67	5,00	60-65	740-760	4,23 (3)	4,32 (2)	5,10 (1)	4,93 (0)	5,20 (0)	5,10 (0)	47-52	650	0,0240
5	31,9	1,68	5,00	60-65	350-400	5,60 (2)	5,60 (2)	5,25 (0)	-	-	-	47-52	863	0,0342
6	31,8	1,67	4,99	60-65	550-600	6,92 (5)	4,26 (2)	5,11 (0)	5,03 (0)	5,05 (0)	5,04 (0)	35-40	875	0,0848
7	32,0	1,68	4,99	60-65	550-600	5,92 (3)	5,74 (1)	5,20 (0)	5,03 (0)	4,97 (0)	5,18 (0)	65-70	842	0,0091

\* - в таблиці наведені середні значення трьох вимірів (5,0±5) % діючої речовини - вимоги Специфікації до РП № UA/4171/02/01

З прикладів 1-3 випливає, що необхідний час для гомогенізації суміші діючої речовини з основою тісно пов'язаний з поточною в'язкістю системи, її температурою. При температурі 50-55 °C (приклад 2) час гомогенізації сягає 80 хв, при її підвищенні до 70-75 °C (приклад 3) він скорочується до 20 хв, однак процес лімітується часом розтирання частинок до необхідного розміру, який в даному випадку значно перевищує час гомогенізації і становить 40 хв. Реалізація умов прикладу 3 пов'язана з невиправданими витратами енергії на розігрів суміші до більш високої температури і її охолодження до прийнятної температури фасування (приклад 6). Суттєво зростає ризик розшарування мазі через зростання (у 7-10 разів) швидкості осідання часток при 70-75 °C. Приклад 1 показує, що оптимальним слід вважати діапазон температур від 60 до 65 °C - за 40 хв концентрація діючої речовини стабілізується практично на рівні розрахункової  $(1,67 \cdot 100 / (31,8 + 1,67)) = 4,99\%$  і в полі зору відсутні видимі включення.

Приклад 4 свідчить, що в ході виготовлення мазі при 740-760 мм рт. ст. має місце її аерація. Це призводить до суттєвого зменшення густини кінцевого продукту і неможливості його фасування у відповідності до вимог Специфікації (до туби потрапляє 8-10 г замість 15). Крім того, насичення маси киснем створює загрозу стабільності готового препарату. Зменшення з метою деаерації суміші тиску до 350-400 мм рт. ст. (приклад 5) призводить до інтенсивного випаровування основи, її конденсації на вільних поверхнях реакційного апарату. Вже на 20-40 хв має місце утворення значного шару вазеліну на внутрішній поверхні кришки реакційного апарату, що потребує додаткових ручних операцій по його очистці, створює загрозу мікробного забруднення. Тиск 550-600 мм рт. ст. (приклад 1) забезпечує деаерацію суміші і не спричиняє відкладення основи на внутрішніх поверхнях реактора.

Приклад 6 свідчить, що за температури кінцевого продукту 35-40 °C в'язкість мазі сягає 0,0848 Па·с і за рахунок зростання гідродинамічного опору суттєво ускладнюється подача мазі з конусу фасувальної машини до дозатора, а при збільшенні температури до 65-70 °C (приклад 7) за рахунок удару малов'язкого потоку мазі при фасуванні спостерігаються викиди суміші назовні. Крім того, при температурі 65-70 °C виникає серйозна загроза розшарування суспензії. Оптимальною температурою кінцевого продукту при фасуванні слід вважати діапазон 47-52 °C.

Таким чином, створений спосіб одержання мазі Теобону-дитіомікоциду, який за рахунок визначених температур, тиску, часу змішування забезпечує подрібнення субстанції до певного розміру, однорідність реакційної суміші, її здатність до сталого фасування, виключає загрозу аерації суміші і конденсації частки основи на вільних внутрішніх поверхнях реакційного апарату, що спрощує процес виробництва, поліпшує умови праці, скорочує брак при виготовленні мазі та дозволяє одержати продукт високого ступеня однорідності.

Джерела інформації:

1. Препарат для лікування грибкових захворювань шкіри / Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Шкарапута Л.М. та інш. // Вісник фармакології та фармації, 2006, № 5. - с. 17.

2. Патент Росії № 2097063. МПК: А61К 9/06, А61К 38/35, А61J 3/04. Способ получения кортикостероидной мази. АО "Нижфарм".

3. Патент Росії № 2217147. МПК: С07Н 17/08, А61Р 31/04, А61J 3/04. Антибактериальное средство в виде мази и способ его получения.

5 4. Патент України на корисну модель № 59343. МПК: А61К 31/335, А01С 1/06. Застосування теобону-дитіомікоциду / N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію / як засобу для лікування інфекцій уражень шкіри.

5. ГФ XI вип. 2, Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - М.: медицина, 1989. - 400 с.

10 6. Методи контролю якості до РП № UA/4171/02/01.

7. ГОСТ 3900-85. Нефть и нефтепродукты. Методы определения плотности.

8. Реотест-2. Устройство и способ действия прибора. Перевод с нем. - Киев, 1980. - 33 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15

Спосіб одержання мазі Теобону-дитіомікоциду (ТД) шляхом змішування N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію (субстанції ТД) та фармацевтичного вазеліну (основи мазі) в проточно-змішувальній установці, що включає реактор-змішувач, насосно-диспергуючий агрегат типу "Фарматрон-3000" та допоміжну ємність з мішалкою, який **відрізняється** тим, що в реактор-змішувач завантажують 90-95 % маси основи, розігрівають її до 60-65 °С, решту основи змішують з субстанцією, розігрівають до такої ж температури і додають до основи, що вже знаходиться в реакторі, підтримують температуру суміші в реакторі на рівні 60-65 °С, зменшують в змішувально-циркуляційній системі тиск до 550-600 мм рт. ст., включають насосно-диспергуючий агрегат і циркулюють впродовж 40-45 хв, знімають вакуум, охолоджують до 47-52 °С і розфасовують в туби.

20

25

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601