

## Технологія мазі Теобону-дитіомікоциду з Гентаміцину сульфатом

Л.М. Шкаранута, Л.О. Тищенко, Л.А. Шевченко

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,  
Україна, 02660 Київ-94, вул. Мурманська, 1; тел.: 559-66-47

Розроблено алгоритм розрахунку розподілу за розміром часточок субстанції Теобону-дитіомікоциду і Гентаміцину сульфату, визначено їх ефективні діаметри, досліджено процес розшарування суміші діючих речовин з основою. Розроблено наукові засади виробництва, сформульовано умови раціонального одержання мазі Теобону-дитіомікоциду з Гентаміцину сульфатом.

У результаті комплексу токсикологічних досліджень, доклінічних випробувань, екстемпорального застосування в клінічних умовах було встановлено високу активність композиції Теобону-дитіомікоциду (ТД) з Гентаміцину сульфатом (ГС) при лікуванні ускладнених дерматозів [1, 2]. На часі пошук шляхів промислового виробництва мазі високоефективного вітчизняного препарату [2, 3].

Визначальними характеристиками процесу виробництва мазі слід вважати густину основи, субстанцій ТД і ГС, динамічну в'язкість основи, розподіл часточок діючих речовин за розмірами, ефективні розміри часточок, швидкість їх осадження за різних гідродинамічних умов. Зазначені характеристики є підґрунтям для знаходження умов запобігання розшаруванню суспензії, оцінювання раціонального ступеня подрібнення вихідних часточок, розрахунку окружної швидкості реакційної суміші при гомогенізації і подальшому визначенні умов для досягнення наперед заданої концентрації інгредієнтів, розподілу часточок по висоті апарата, оцінювання потужності на перемішування інгредієнтів. На жаль, лише деякі фізико-хімічні характеристики, насамперед реологічні властивості основи, що визначені при розробці технології мазі ТД [4], можуть бути безпосередньо використані при розробці технології одержання композиції ТД з ГС.

Для визначення розподілу за розміром часточок вихідних субстанцій ТД і ГС було застосовано седиментаційний аналіз [6]. При дослідженні використовували субстанції Теобону-дитіомікоциду (сТД) (вміст N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію > 99 %) та Гентаміцину сульфату (містить понад 590 МО/ІУ гентаміцину в 1 мг в перерахунку на безводну речовину).

Відсутність точок перегину кривої зміни об'єму осаду в ході седиментації в етанолі, збільшення його об'єму в часі засвідчує, що седиментуюча сТД переважно є агрегатно стійкою, і для визначення розміру часточок, їх розподілу виправдана апроксимація вихідних даних виразом

$$P = A [1 - \exp(-bt)]. \quad (1)$$

Як перше наближення  $A$  можна розглядати масу осаду ( $P$ ), що відповідає її стабілізації в часі ( $t$ ). Нескладні перетворення ( $P/A = 1 - \exp(-bt)$ ;  $1 - P/A = \exp(-bt)$ ;  $-\ln(1 - P/A) = bt$ ;  $Y = bt$ ) дають можливість лінеаризування виразу (1) і визначення сталої  $b$  як коефіцієнта нахилу лінії, що відповідає залежності  $Y = bt$ . З огляду на загрозу одержання нескінченності ( $1 - P/A = 0$ ) при визначенні  $b$  слід збільшити  $A \cong p_n$  на 2–5 %. В термінах MATLAB процедура має вигляд:  $t = [t_1, t_2, \dots, t_n]$ ;  $p = [p_1, p_2, \dots, p_n]$ ;  $P = A * (1 - \exp(-b * t))$ ;  $a = A + 0,05$ ;  $Y = -\log(1 - p/a)$ ;  $\text{plot}(t, p, '!', t, P, t, Y, '!', \text{grid on}, \text{xlabel}('t, s'), \text{ylabel}('p, P, \text{mg}'))$ . Послідовно використовуючи опції Tools, Basic Fitting, linear, show equation, просто оцінити коректність лінеаризації та визначити сталу  $b$ . Подальша корекція констант  $A$  і  $b$  в ході зіставлення отриманої залежності  $P = f_1(t)$  з експериментальними даними  $P = f_2(t)$  дає змогу адекватно описати процес седиментації.

При осадженні часточок сТД, згідно із законом Стокса, справедливе співвідношення (етанол – ньютонівська рідина)

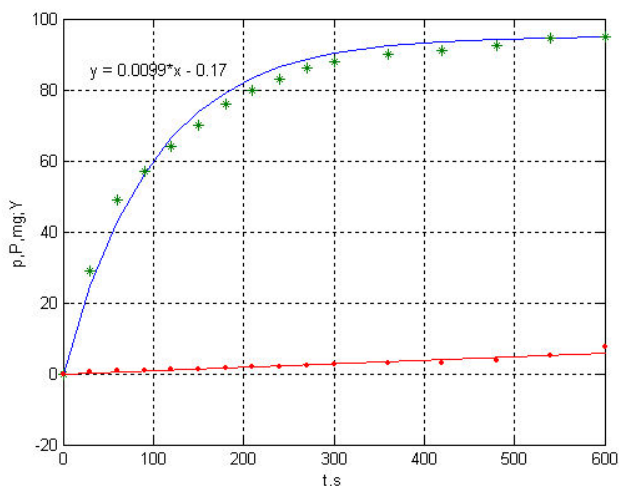
$$r_{\text{сТД}} = \sqrt{9\eta L / 2gt(\rho_{\text{сТД}} - \rho_e)} = K_{\text{сТД}} t^{-1/2} \quad (2)$$

де  $r_{\text{сТД}}$  – радіус часточки субстанції ТД, м;  $\eta$  – динамічна в'язкість етанолу,  $1,2 \cdot 10^{-3}$  Па·с;  $L$  – шлях, пройдений часточкою сТД, 0,21 м;  $\rho_{\text{сТД}}$  – щільність часточки сТД, 1640 кг/м<sup>3</sup>;  $\rho_e$  – щільність етанолу, 800 кг/м<sup>3</sup>;  $g$  – прискорення вільного падіння, 9,81 м/с<sup>2</sup>;  $t$  – час осадження, с

$$K_{\text{сТД}} = \sqrt{9 \cdot 1,2 \cdot 10^{-3} \cdot 0,21 / 2 \cdot 9,81 \cdot (1640 - 800)} = 371 \cdot 10^{-6} \text{ м} \cdot (\text{с})^{1/2}.$$

Як відомо, поточна маса накопиченого осаду в момент  $t_i$  (седиментаційна крива) описується рівнянням Сведберга–Одена  $P(t_i) = q_i + t_i (dP(i)/dt)$ .

Зазвичай величину  $q_i$  знаходять графічно як відрізок, що відсікається дотичною до седиментаційної кривої. Спираючись на апроксимацію (1) та рівняння (2), нескладно знайти аналітичний вираз для визначення  $q = P - t dP/dt$  і побудувати інтегральну криву розподілу часточок за радіусами  $Q = (q/A) \cdot 100$  %.

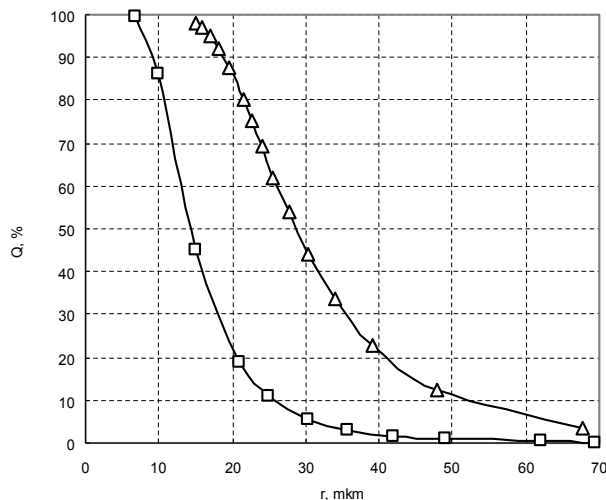


**Рис. 1.** Розподіл маси осаду субстанції Теобону-дитіомікоциду ( $t=[0\ 30\ 60\ 90\ 120\ 150\ 180\ 210\ 240\ 270\ 300\ 360\ 420\ 480\ 540\ 600]$ ;  $p=[0\ 29\ 49\ 57\ 64\ 70\ 76\ 80\ 83\ 86\ 88\ 90\ 91\ 92.5\ 94.5\ 95]$ ;  $P=95*(1-\exp(-0.01*t))$ ;  $a=95+0.05$ ;  $Y=\log(1-p/a)$ ;  $\text{plot}(t,P,t,p, '*t,Y,')$  grid on xlabel('t,s'); ylabel('p,P,mg;Y'))

У термінах MATLAB алгоритм визначення масової частки часточок (у відсотках), радіуси яких знаходяться в діапазоні  $r_i-r_{i+1}$ , має вигляд  $t = [t_1, t_2, \dots, t_n]$ ;  $p = [p_1, p_2, \dots, p_n]$ ;  $P = A*(1-\exp(-b*t))$ ;  $pP = A*b*\exp(-b*t)$ ;  $r = 371*\sqrt{1./t}$ ;  $q = P - pP$ ;  $Q = 100*q./A$  plot (r, Q) grid on xlabel('r, mkm'); ylabel('Q, %').

Одержання диференціальної кривої розподілу часточок зводиться до визначення відношень відносних мас фракцій  $\Delta Q$  до їх розміру  $\Delta r$ . Знайшовши при відомому  $t = [t_1, t_2, \dots, t_n]$  за формулою (2) значення  $r = [r_1, r_2, \dots, r_n]$ , просто побудувати вектор  $r_1 = r(1:n-1)$ , який включає елементи  $r$  від 1 до  $n-1$ , і вектор  $r_2 = r(2:n)$ , що включає елементи з другого до останнього. Різниця  $r_2$  і  $r_1$  визначить  $\Delta r$ . Аналогічно нескладно побудувати залежності  $Q_1 = Q(1:n-1)$ ,  $Q_2 = Q(2:n)$  і  $\Delta Q = Q_2 - Q_1$ . У термінах MATLAB матимемо:  $t = [t_1, t_2, \dots, t_n]$ ;  $r = 371*\sqrt{1./t}$ ;  $r1 = r(1:n-1)$ ;  $r2 = r(2:n)$ ;  $dr = r2 - r1$ ;  $P = A*(1-\exp(-b.*t))$ ;  $pP = A*b*\exp(-b.*t)$ ;  $q = P - pP$ ;  $Q = 100*q./A$ ;  $Q1 = Q(1:n-1)$ ;  $Q2 = Q(2:n)$ ;  $dQ = Q2 - Q1$ ;  $F = -dQ./dr$ ; plot (r2, F) grid on xlabel('r, mkm'); ylabel('F, %/mkm').

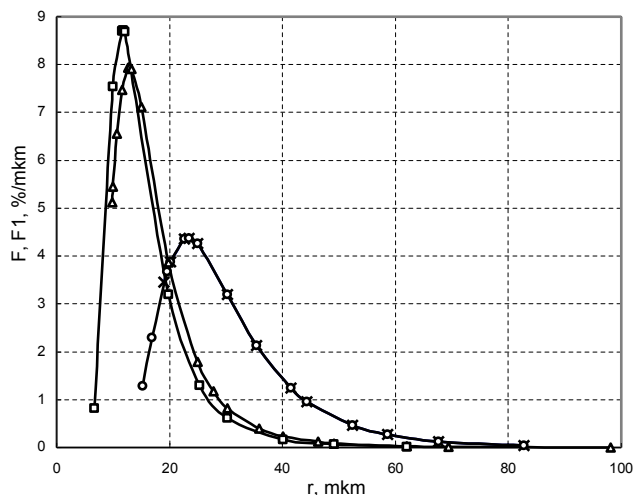
З урахуванням викладеного було досліджено фракційний склад двох разків (1 і 2) сТД. На рис. 1 наведено розподіл мас зразка 1 в часі, на рис. 2 – інтегральну криву розподілу за розміром часточок субстанції ТД ( $t=[0\ 30\ 60\ 90\ 120\ 150\ 180\ 210\ 240\ 270\ 300\ 360\ 420\ 480\ 540\ 600]$ );  $p=[0\ 29\ 49\ 57\ 64\ 70\ 76\ 80\ 83\ 86\ 88\ 90\ 91\ 92.5\ 94.5\ 95]$ );  $P=95*(1-\exp(-0.01*t))$ );  $pP=0.95*\exp(-0.01*t)$ );  $q=P-pP$ ;  $r=371*\sqrt{1./t}$ ;  $Q=q./0.95$  integral fun plot(r,Q) grid on xlabel('r,mkm'); ylabel('Q,%'). На рис. 3 наведено диференціальну криву розподілу за розмірами двох зразків сТД ( $t=[0.1:10:600]$ ); сТД 19.01.16 600s опyt 2  $r=371*\sqrt{1./t}$ ;  $r1=r(1:41)$ ;  $r2=r(2:42)$ ;  $dr=r2-r1$ ;  $r11=r(1:59)$ ;  $r21=r(2:60)$ ;  $dr2=r21-r11$ ;  $P=89*(1-\exp(-0.01*t))$ ;  $pP=0.89*\exp(-0.01*t)$ ;  $P1=95*(1-\exp(-0.01*t))$ );



**Рис. 2.** Інтегральні криві розподілу часточок субстанції Теобону-дитіомікоциду ( $\Delta$ ) та Гентаміцину сульфату ( $\square$ ) за розмірами

$pP1=0.95*\exp(-0.01*t)$ ;  $q=P-pP$ ;  $Q=q./0.89$ ;  $Q1=Q(1:41)$ ;  $Q2=Q(2:42)$ ;  $dQ=Q2-Q1$ ;  $F=-dQ./dr$ ;  $q1=P1-pP1$ ;  $Qa=q1./0.95$ ;  $Q11=Qa(1:59)$ ;  $Q21=Qa(2:60)$ ;  $dQa=Q21-Q11$ ;  $F1=-dQa./dr2$ ; plot (r2,F,'>',r21,F1,'\*',r21,F1,r2,F) grid on xlabel('r,mkm'); ylabel('F,%/mkm'). Практично повна ідентичність диференціальних кривих засвідчує відсутність промахів при визначенні характеристик розподілу часточок.

Проведено седиментаційний аналіз двох зразків Гентаміцину сульфату. Визначено його щільність –  $\rho_{ГС} = 1000 \text{ кг/м}^3$ , уточнено коефіцієнт в виразі (2),  $K_{ГС} = 760 \cdot 10^{-6} \text{ м} \cdot \text{с}^{1/2}$ . Одержано інтегральні ( $t=[0:30:12800]$ );  $Q$  GS-2 21.01.16;  $r=760.25*\sqrt{1./t}$ ;  $Q = 59*(1-\exp(-0.0006*t))$ ;  $pP=0.0354*\exp(-0.0006*t)$ ;  $q=P-pP$ ;  $Q=q./0.59$ ; plot(r,Q) grid on xlabel('r,mkm');



**Рис. 3.** Диференціальні криві розподілу часочок субстанції Теобону-дитіомікоциду ( $\times$  – зразок 1,  $\circ$  – зразок 2) та Гентаміцину сульфату ( $\Delta$  – зразок 1,  $\square$  – зразок 2)

Таблиця 1. Дані для визначення ефективного радіуса часточок субстанції Теобону-дитіомікоциду

| Фракція, мкм        | 20–29     | 30–39     | 40–49     |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|
| Q, мг               | 87,4–42,6 | 42,6–20,5 | 20,5–10,6 |
| m <sub>i</sub> , мг | 44,8      | 22,1      | 9,9       |
| r <sub>i</sub>      | 25        | 35        | 45        |
| x <sub>i</sub>      | 0,58      | 0,29      | 0,13      |

ylabel('Q,%')) й диференціальні (t=[0.1:30:6000]; r=760.25\*sqrt(1./t); r1=r(1:199); r2=r(2:200); dr=r2-r1; t=[0.1:30: 12800]; r=760.25\*sqrt(1./t); r11=r(1:426); r21=r(2:end); dr2=r21-r11; P=63\*(1-exp(-0.00072\*t)); pP=0.04536\*exp(-0.00072\*t); P1=59\*(1-exp(-0.0006\*t)); pP1=0.0354\*exp(-0.0006\*t); q=P-pP.\*(t); Q=q./0.63; Q1=Q(1:199); Q2=Q(2:200); dQ=Q2-Q1; F=-dQ./dr; q1=P1-pP1.\*(t); Qa=q1./0.59; Q11=Qa(1:426); Q21=Qa(2:end); dQa=Q21-Q11; F1=-dQa./dr2; plot(r2,F, r21,F1) grid on xlabel('r,mkm'); ylabel('F,F1,%/mkm')) криві розподілу часточок ГС за розміром (рис. 2, 3).

З урахуванням інтегральної кривої розподілу часточок сТД було оцінено ефективний радіус  $r_{e\text{сТД}}$  полідисперсної суміші [7]:

$$r_{e\text{сТД}} = \left( \sum_i^n x_i / r_i \right)^{-1}$$

де n – число фракцій; x<sub>i</sub> – масова частка i-тої фракції; r<sub>i</sub> – середній радіус i-ої фракції.

З означення  $Q = f(r)$  випливає, що маса i-ої фракції може бути обчислена за співвідношенням  $m_i = (Q_i - Q_{i+1}) \cdot 0,95$ . У табл. 1 наведено дані, одержані з інтегральної кривої розподілу часточок сТД за розмірами (рис. 2).

$$r_{e\text{сТД}} = (0,58/25 + 0,29/35 + 0,13/45)^{-1} = 29,1 \cdot 10^{-6} \text{ м.}$$

Аналогічно аналізом інтегральної кривої розподілу часточок ГС (рис. 2, табл. 2) визначено

$$r_{e\text{ГС}} = (0,77/15 + 0,19/25 + 0,04/35)^{-1} = 16,6 \cdot 10^{-6} \text{ м.}$$

Значення, близькі до розрахованих розмірів часточок сТД і ГС, були отримані за допомогою мікроскопа Neophot 2 (Carl Zeiss об'єктив, окуляр 25x, трансфокатор 8x).

Досвід виготовлення мазі ТД показав важливість урахування загрози розшарування суспензії. Так, свого часу в лабораторних умовах було виготовлено ~ 300 г 5 %-ної мазі ТД і розфасовано по баночках. Рівень мазі становив 25–30 мм. У результаті перевірки вмісту в мазі ТД через кілька годин виявлено, що верхні шари практично вільні від Теобону-дитіомікоциду, а концентрація діючої речовини в нижніх шарах становить 7–8 %. Очевидно, що це питання актуальне і для виробництва комбінованого препарату ТД з ГС.

Найбільша загроза розшарування існує при фасуванні за відсутності перемішування. Приймавши, що щільність часточок незмінна, густина основи  $\rho_0$  в діапазоні температур 45–70 °С змінюється на 2–3 % і ста-

Таблиця 2. Дані для визначення ефективного радіуса часточок Гентаміцину сульфату

| Фракція, мкм        | 10–19     | 20–29    | 30–39   |
|---------------------|-----------|----------|---------|
| Q, мг               | 49,4–12,4 | 12,4–3,3 | 3,3–1,2 |
| m <sub>i</sub> , мг | 37,0      | 9,1      | 2,1     |
| r <sub>i</sub>      | 15        | 25       | 35      |
| x <sub>i</sub>      | 0,77      | 0,19     | 0,04    |

новить 830 кг/м<sup>3</sup>, було досліджено залежність критерію Архімеда  $Ar = d^3(\rho - \rho_0)\rho_0 g / \mu_0^2$  від температури ( $\mu_0 = 1,453 \cdot 10^{-11} \exp(6948,44/T)$ ) [4].

Максимальні (при 70 °С) значення критерію  $Ar = 14,9 \cdot 10^{-3}$  і  $0,609 \cdot 10^{-3}$  для сТД і ГС відповідно. Значення критерію Рейнольдса ( $Re = Ar/18$ ) –  $0,828 \cdot 10^{-3}$  і  $0,034 \cdot 10^{-3}$ . Режим осадження – ламінарний ( $Ar < 0,3$ ;  $Re < 0,2$  [7]).

Виходячи з відомого виразу для розрахунку швидкості осадження часточок при ламінарному режимі [7]  $W = d^2(\rho - \rho_0)g / 18\mu_0$ , визначено залежності швидкостей осадження часточок сТД та ГС. Як впливає з рис. 4, часточки сТД і ГС потрібно подрібнювати, оскільки навіть за температури 45 °С за час фасування (3 год) вони пройдуть відповідно  $L_{\text{сТД}} = 340$  мм,  $L_{\text{ГС}} = 25$  мм. Суспензія розшаруєватиметься. В першу чергу необхідно подрібнювати часточки сТД. Згідно із залежністю  $L'_{\text{сТД}} = L_{\text{сТД}}(d_1/d_{\text{сТД}})^2 = 340(10 \cdot 10^{-6}/58,2 \cdot 10^{-6})^2$ , зменшення розміру часточок до ~10 мкм за температури фасування 45–50 °С і відсутності перемішування сприятиме скороченню шляху їх осадження до 14 мм – відстань, яку можна розглядати як цілком прийнятну.

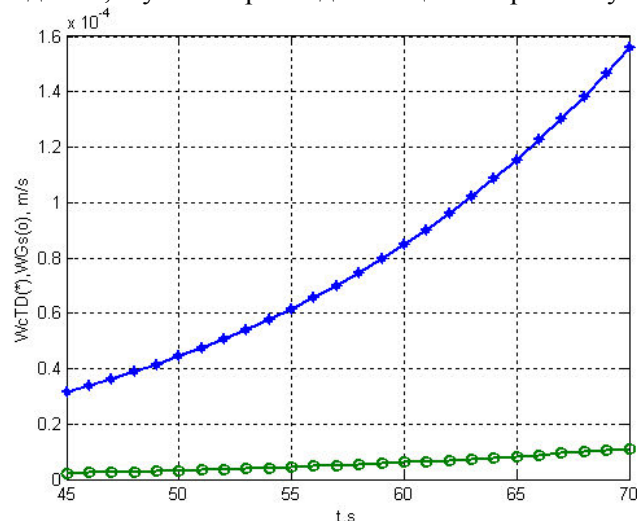
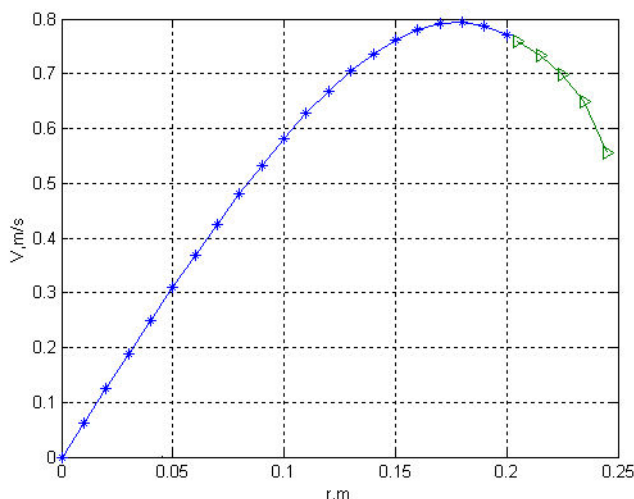


Рис. 4. Залежність швидкості осадження часточок субстанції Теобону-дитіомікоциду (\*) і Гентаміцину сульфату (O) ( $d_{\text{сТД}}=58,2 \cdot 10^{-6}$ ;  $d_{\text{ГС}}=33,2 \cdot 10^{-6}$ ;  $r_{\text{сТД}}=1600$ ;  $r_{\text{ГС}}=1000$ ;  $r_0=830$ ;  $g=9,81$ ;  $t=45:70$   $\mu_0=(1,453 \cdot 10^{-11}) \cdot \exp(6948,44/(273+t))$   $W_{\text{сТД}}=(58,2 \cdot 10^{-6})^2 \cdot 770/18 \cdot g/\mu_0$   $W_{\text{ГС}}=(33,2 \cdot 10^{-6})^2 \cdot 170/18 \cdot (g/\mu_0)$  plot(t,W<sub>сТД</sub>,'\*',t,W<sub>ГС</sub>,'o') grid on xlabel('t,s'); ylabel('W<sub>сТД</sub>(\*), W<sub>ГС</sub>(o), m/s'))



**Рис. 5.** Окружна швидкість реакційної суміші при перемішуванні (\* –  $0 \leq r \leq d_m/2$ ;  $\triangle$  –  $d_m/2 \leq r \leq D/2$ ) ( $r=0:0.01:0.205$ ;  $d_m=0.41$ ;  $V=2\pi r \cdot \psi_1 \cdot (-0.19 \cdot (2 \cdot r/0.41)^3 - 0.22 \cdot (2 \cdot r/0.41)^2 + 1)$ ;  $r1=0.205:0.01:0.25$ ;  $V1=0.76 \cdot ((0.5 - 2 \cdot r1)/0.09)^{0.1429}$ ;  $\text{plot}(r,V,'*-',r1,V1,'>-')$ ;  $\text{grid}$  on  $\text{xlabel}(r,m)$   $\text{ylabel}(V,m/s)$ )

Серйозні проблеми можуть виникнути і на стадії завантаження вихідних компонентів. Слід особливо підкреслити неприпустимість одночасного завантаження нерозплавленої основи і діючих речовин комбінованого лікарського засобу з наступним багатогодинним, практично безконтрольним (складно встановити момент переходу вазеліну в рідину) плавленням основи при 50–60 °С. За період плавлення вазеліну цілком ймовірно розшарування вихідної суміші, усунення якого потребує значних часу та енергії. Так, гомогенізація реакційної суміші, тверда фаза якої випала в осад, в умовах ДП “ЕЗМП ІБОНХ НАН України” сягала 5–10 год. Було розроблено процедуру [5] запобігання розшаруванню суспензії.

На прикладі обладнання ДП “ЕЗМП ІБОНХ НАН України” проаналізовано гідродинамічну обстановку в ході виготовлення мазі ТД з ГС. З урахуванням результатів обстеження реактора-змішувача [4] і рекомендацій [8], визначено, що для рамної мішалки коефіцієнт опору становить  $\xi_m = 1,28$ ; діаметр апарата  $D = 0,50$  м; діаметр мішалки  $d_m = 0,41$  м;  $\Gamma_D = D/d_m = 1,22$ ; висота заповнення  $H = 0,24$  м;  $Z_m = 1$ ; частота обертання мішалки  $n = 1$  с<sup>-1</sup>. Проаналізовано фізичні властивості реакційної суміші як двофазного середовища. При цьому наявністю ГС нехтували – його вміст складає 0,001 маси мазі (в 50 разів менший за вміст сГД). Для розрахунку об’ємної долі дисперсної фази  $\phi = V_\phi / (V_\phi + V_c)$ , де  $V_\phi$  і  $V_c$  – відповідно об’єми дисперсної фази і дисперсійного середовища, виходили з того, що в 0,1 кг мазі міститься  $5 \cdot 10^{-3}$  кг сГД і вона займає об’єм  $V_\phi = 5 \cdot 10^{-3} / 1600 = 3,12 \cdot 10^{-6}$  м<sup>3</sup>. Відповідно маса дисперсійного середовища дорівнює  $95 \cdot 10^{-3}$  кг сГД і  $V_c = 95 \cdot 10^{-3} / 830 = 1,14 \cdot 10^{-4}$  м<sup>3</sup>. Остаточо знайшли, що  $\phi = 3,12 \cdot 10^{-6} / (3,12 \cdot 10^{-6} + 1,14 \cdot 10^{-4}) = 0,0267$ . Динаміч-

ну в’язкість та щільність суміші обчислювали відповідно за виразами  $\mu_1 = \mu(1 + 2,5\phi) = \mu(1 + 2,5 \cdot 0,0267)$  та  $\rho_1 = \phi\rho_0 + (1-\phi)\rho_0 = 850$ . З урахуванням того, що  $\mu_1 = 1,07\mu$ ,  $\rho_1 = 1,024\rho_0$ , а параметри основи залежно від партії вазеліну можуть змінюватись на 20–30 %, було прийнято, що щільність середовища при 60 °С  $\rho_0 = 830$  кг/м<sup>3</sup>; динамічна в’язкість при 60 °С  $\mu = 0,0168$  Па·с; об’єм реакційної маси  $V = 0,0388$  м<sup>3</sup>.

Відомо [8], що окружна швидкість реакційної суміші визначається за співвідношеннями

$$V = 2\pi r \left[ \psi_1 \left( \frac{2r}{d_m} \right)^3 + \psi_2 \left( \frac{2r}{d_m} \right)^2 + 1 \right] \quad \text{при } 0 \leq r \leq d_m/2; \quad (3)$$

$$V = \pi n d_m (\psi_1 + \psi_2 + 1) \left( \frac{D - 2r}{D - d_m} \right)^{1/7} \quad \text{при } d_m/2 \leq r \leq D/2,$$

у даному разі  $r$  – поточне значення радіуса мішалки.

Коефіцієнт  $\psi_1$  є складною функцією низки параметрів і визначальним для розв’язання системи рівнянь (3). Користуючись рекомендаціями [8], було знайдено  $\phi = 8N/D + 1 = 8 \cdot 0,24 / 0,5 + 1 = 4,84$ ; число Рейнольдса  $Re_{cl} = n d_m^2 \rho / \mu = 1 \cdot 0,41^2 \cdot 830 / 0,0168 = 8305$ ; параметр гідралічного опору  $E = \phi / (\xi_m \cdot Z_m \cdot Re_{cl}^{0,25}) = 4,84 / (1,28 \cdot 1 \cdot 8305^{0,25}) = 0,4$ , звідки знайшли  $\psi_1 = -0,122$ ,  $U_1 = 0,45$ ,  $U_2 = 1,27$  і  $\psi_2 = -U_1 - U_2 \cdot \psi_1 = -0,45 - 1,27(-0,122) = -0,295$ .

Отже, система рівнянь (3) набула вигляду

$$V = 2\pi r \left[ -0,122 \left( \frac{2r}{0,41} \right)^3 - 0,295 \left( \frac{2r}{0,41} \right)^2 + 1 \right],$$

при  $0 \leq r \leq 0,205$ ;

$$V = \pi \cdot 1 \cdot 0,41 (-0,122 - 0,295 + 1) \left( \frac{0,5 - 2r}{0,5 - 0,41} \right)^{1/7},$$

при  $0,205 \leq r \leq 0,41$ .

Залежність окружної швидкості реакційної суміші наведено на рис. 5. Відомий спосіб [9] визначення середньої швидкості потоку за виразом

$$V_{\text{ср}} = 4,35 n d_m \sqrt{Z_m \xi_m / (\Gamma_D^2 \phi)} = 4,35 \cdot 1 \cdot 0,41 \sqrt{1 \cdot 1,28 / (1,22^2 \cdot 3,24)} = 0,92 \text{ м/с}$$

дав результат, що якісно збігався з оцінкою середньої швидкості, яка згідно з рис. 5,  $\sim 0,7$  м/с.

За рекомендаціями [8] було визначено параметр  $B = f(\psi_1) = 10,8$  і розраховано глибину воронки  $h_b = B n^2 d_m^2 / 2g = 10,8 \cdot 1^2 \cdot 0,41^2 / (2 \cdot 9,81) = 0,092$  м.

Відомо [9], що при турбулентному перемішуванні можна визначити дві концентричні зони, характеристиками перенесення речовин є циркуляційна витрата  $q$  та коефіцієнти турбулентного перенесення  $D_1$  та  $D_2$ .

Визначено простір швидкостей  $m = 1 + \psi_1 + \psi_2 = 1 - 0,122 - 0,295 = 0,583$ ; циркуляційну витрату  $q = 0,033 n d_m^2 = 0,033 \cdot 1 \cdot 0,41^2 = 0,00227$ ; відносний радіус межі зон  $r_m = 0,83$ ; параметри  $j = 1,57 n d_m^2 = 1,57 \cdot 1 \cdot 0,41^2 = 0,264$ ;  $E_1 = 0,36$ ,  $E_2 = 0,012$  і коефіцієн-

ти турбулентного перенесення в центральній  $D_1 = jE_1 = 0,095$  і периферійній  $D_2 = jE_2 = 0,0032$  зонах, проаналізовано розподіл часточок по висоті реакційного апарата:

$$\Delta X = (X_{\max} - X_{\min})/X_{\text{cp}} = 1 - \exp(-Pe).$$

Значення критерію  $Pe$  визначали за умов осадження часточок при перемішуванні. Для часточок субстанції ТД

$$W_{\text{ч}} = 1,15 \sqrt{d_e (\rho - \rho_0) g / \rho_0} =$$

$$= 1,15 \sqrt{58,2 \cdot 10^{-6} (1600 - 830) 9,81 / 830} = 0,0265 ;$$

$$Pe = W_{\text{ч}} H / D_2 = 0,0265 \cdot 0,24 / 0,00283 = 2,25; \Delta X = 1 - \exp(-2,25) = 0,9.$$

Для часточок Гентаміцину сульфату знайшли  $W_{\text{ч}} = 0,0094$ ;  $Pe = 0,705$ ;  $\Delta X = 0,505$ .

Згідно з отриманими результатами, перемішування вихідної суміші рамною мішалкою може призводити до істотного розподілу часточок по висоті змішувача і не є раціональним при виготовленні мазі ТД з ГС.

Проаналізовано процес змішування з використанням відкритої турбінної мішалки, що має діаметр  $d_m^T = 0,125$  м і обертається зі швидкістю  $n^T = 30$  1/с. Аналогічно викладеному вище визначили

$$\varphi^T = 4,84; Re_{\text{ш}}^T = 30 \cdot 0,125^2 \cdot 830 / 0,0168 = 23158;$$

$$E^T = 4,84 / (8,4 \cdot 1 \cdot 23158^{0,25}) = 0,0467;$$

$$\psi_1^T = -0,1; \psi_2^T = -0,375; m = 1 - 0,1 - 0,375 = 0,525;$$

швидкість потоку  $q^T = K_2 n (d_m^T)^3 \exp(6,9m) = 0,013 \cdot 30 \cdot 0,125^3 \exp(6,9 \cdot 0,525) = 0,00285$ ; відносний радіус розмежування зон  $r_m = 0,81$ ; параметри  $E_1^T = 0,35$ ;  $j^T = 1,57 \cdot 30 \cdot 0,125^2 = 0,736$ ;  $E_2^T = 0,2$ ; коефіцієнти турбулентного перенесення  $D_1^T = j^T \cdot E_1^T = 0,258$  та  $D_2 = j^T \cdot E_2^T = 0,147$ .

За отриманими даними визначили ступінь неоднорідності розподілу часточок ТД

$$Pe^T = W_{\text{ч}} H / D_2 = 0,0265 \cdot 0,24 / 0,147 = 0,0433$$

$$\Delta X^T = 1 - \exp(-Pe^T) = 1 - \exp(-0,0433) = 0,0424$$

та ГС

$$Pe^T = 0,0094 \cdot 0,24 / 0,147 = 0,0153$$

$$\Delta X^T = 1 - \exp(-Pe^T) = 1 - \exp(-0,0153) = 0,0152.$$

Таким чином, використання турбінної мішалки забезпечує високу однорідність суспензії. Визначено витрату потужності на перемішування турбінною мішалкою. Керуючись рекомендаціями [9], знайшли коефіцієнт  $k_1 = f(\psi_1^T)$ , число  $K_N = 2$  і  $N = k_N \cdot \rho \cdot (n^T)^3 \cdot (d_m^T)^5 = 2 \cdot 830 \cdot 30^3 \cdot 0,125^5 = 1,337$  кВт.

З урахуванням того, що ГС практично не змінює теплофізичних характеристик суміші ТД з вазеліном, в якості математичних моделей стаціонарних та нестационарних режимів реактора-змішувача, засад автоматичного керування ним можна використовувати раніше запропоновані нами вирази [4].

Проведені дослідження свідчать, що навіть за відсутності сучасного високоефективного обладнання комбіновану мазь ТД з ГС може виробляти з використанням реактора з турбінною мішалкою, роторно-пульсаційного апарата і тубонаповнювача УРО62К. Зазначене має безумовну актуальність з огляду на скрутний економічний стан України, відкриває перспективу виробництва комплексної мазі ТД з ГС навіть на підприємствах із ненайсучаснішим обладнанням. Безумовно, зазвичай виправдане використання вископродуктивного обладнання (наприклад, гомогенізатора "Master Plant", тубонаповнювача PL50TP або Unipac 20100).

1. Омельчук С.Т., Шкарапута Л.М., Пельо І.М., Тищенко Л.О., Степаненко В.І., Цехмістер Я.В., Шевченко Л.А., Благая А.В., *Довкілля та здоров'я*, 2015, (2), 67–72.

2. Степаненко В.І., Шкарапута Л.М., Наумова Л.О., Тищенко Л.О., Шевченко Л.А., Цехмістер Я.В., Кухар В.П., Голіков В.А., *Пат. України на корисну модель № 117961*. Заявл. 24.02.2017; опубл. 10.07.2017, Бюл. № 13.

3. Степаненко В.І., Шкарапута Л.М., Наумова Л.О., Тищенко Л.О., Шевченко Л.А., Цехмістер Я.В., Кухар В.П., Голіков В.А., *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*, 2017, (2 (65)), 65–69.

4. Шкарапута Л.Н., Тищенко Л.А., Шевченко Л.А., Манойло А.М., *Каталіз і нефтехімія*, 2014, (23), 55–62.

5. Шкарапута Л.М., Тищенко Л.О., Шевченко Л.А., Кухар В.П., *Пат. України № 108310*. Заявл. 02.12.2013; опубл. 10.04.2015, Бюл. № 7.

6. Щукин Е.Д., Перцов А.В., Амелина Е.А., *Коллоидная химия*, Москва, Высш. шк., 2004.

7. Павлов К.Ф., Романков П.Г., Носков А.А., *Примеры и задачи по курсу процессов и аппаратов химической технологии*, Ленинград, Химия, 1987.

8. Руководящий технический материал. Аппараты с перемешивающими устройствами вертикальные. Метод расчета РТМ 26-01-90-76.

9. Брагинский Л.Н., Бегачев В.И., Барабаш В.М., *Перемешивание в жидких средах. Физические основы и инженерные методы расчета*, Ленинград, Химия, 1984.

Надійшла до редакції 03.11.2017

## Технология мази Теобона-дитиомикоцида с Гентамицина сульфатом

*Л.Н. Шкарапута, Л.А. Тищенко, Л.А. Шевченко*

*Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,  
Украина, 02660 Киев-94, вул. Мурманская, 1; тел.: 559-66-47*

Разработан алгоритм расчета распределения по размеру частиц субстанции Теобона-дитиомикоцида и Гентамицина сульфата, определены их эффективные диаметры, исследован процесс расслоения смеси действующих веществ с основой. Разработаны научные основы производства, сформулированы условия рационального получения мази Теобона-дитиомикоцида с Гентамицина сульфатом.

## The technology of Teobon-dithiomycocid ointment with Gentamicin sulfate

*L.M. Shkaraputa, L.O. Tyshchenko, L.A. Shevchenko*

*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine,  
1, Murmanska Str., 02660 Kyiv-94, Ukraine, Tel.: (044) 559-66-47*

The algorithm for calculating the particle size distribution of Teobon-dithiomycocide substance and Gentamicin sulfate has been developed, their effective diameters have been determined, the process of layering of mixture of the active substance with the base has been investigated. The scientific bases for production have been developed, the conditions for rational preparation of Teobon-dithiomycocide ointment with Gentamicin sulfate have been formulated.