

В.І. Степаненко<sup>1</sup>, Л.М. Шкарапута<sup>2</sup>, Л.В. Сологуб<sup>1</sup>, Л.О. Тищенко<sup>2</sup>,  
Л.А. Шевченко<sup>2</sup>, Я.В. Цехмістер<sup>1</sup>, В.П. Кухар<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ

## «Теобон-дитіомікоцид» — сучасний високоефективний антимікотик

Попри роботи високого рівня з синтезу новітніх сполук, від часів СРСР Україна, витрачаючи десятки мільйонів доларів, є незмінним імпортером ефективних антимікотиків. Фахівці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України і Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, спираючись на результати фундаментальних досліджень, створили високоефективний вітчизняний засіб — антимікотик «Теобон-дитіомікоцид», виробництво та використання якого базується на 15 винаходах. Експериментально доведено високу ефективність та безпечність довільно взятих зразків мазі «Теобон-дитіомікоцид» різних серій. Це високоефективний антимікотик.

### Ключові слова

Антимікотик «Теобон-дитіомікоцид», токсикологічні та клінічні дослідження, ефективність, безпечність, верифікація промислових партій.

Щорічно синтезують тисячі нових хімічних сполук, але лише одиниці знаходять практичне застосування. Тільки речовини з високими споживчими властивостями відповідають екологічним вимогам, набувають статусу державної реєстрації, стають об'єктами масового виробництва. Це складний і високовартісний процес. Так, за даними американської Асоціації розробників і виробників лікарських засобів, із 10 тис. препаратів-кандидатів на стадію доклінічних досліджень виходить лише 250, з них на стадію клінічних випробувань — 5, і лише одна сполука стає лікарським засобом. Від 1979 до 2005 р. вартість створення лікарського препарату в Америці зросла від \$ 100 млн до \$ 1,3 млрд. Нині розробка інноваційного препарату займає в середньому 10–12 років і коштує \$ 0,8–1,2 млрд.

Попри роботи високого рівня з синтезу новітніх сполук, від часів СРСР Україна, витрачаючи десятки мільйонів доларів, є незмінним імпортером ефективних антимікотиків. Фахівці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України і Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, спираючись на результати фундаментальних досліджень, у процесі яких переглянуто закономірності процесів дитіокарбамінування [1], напрацювали наукові засади

одержання N-(1,1-діоксотіолан-3-іл) дитіокарбамату калію. Комплекс досліджень дав змогу на базі N-(1,1-діоксотіолан-3-іл) дитіокарбамату калію розробити високоефективний вітчизняний лікарський засіб [2] — антимікотик «Теобон-дитіомікоцид» (ТД), виробництво та використання якого базується на 15 винаходах.

Дослідження *in vitro* й *in vivo*, виконані в Київському науково-дослідному інституті епідеміології та інфекційних захворювань, Київському обласному та міському шкірвендиспансерах, Головному військовому госпіталі МО України, засвідчили, що ТД убиває та пригнічує розвиток грибів *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans* та *Candida tropicalis*, а також бактерій — *E. coli*, *S. aureus*, *S. Flexneri*, *Kl. pneumoniae*, *P. aeruginosa* [3]. За даними детального дослідження нешкідливості (проф. Ю.С. Каган), це речовина з помірно небезпечними властивостями, LD<sub>50</sub> = 2000–3950 мг/кг. Він не подразнює шкіру, слизові оболонки, не виявляє алергенної, мутагенної, тератогенної, ембріотоксичної та канцерогенної дії, не нагромаджується в організмі. Нетоксичний щодо імунокомпетентних клітин людини [4].

Препарат пройшов клінічні дослідження: першу фазу — в Київському міському шкірновенерологічному диспансері (проф. Б.Т. Глу-

хенький), другу — на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу НМУ імені О.О. Богомольця (проф. В.Г. Коляденко, проф. В.І. Степаненко) та в Київському обласному шкірно-венерологічному диспансері (к. мед. н. Г.Ф. Лобанов, лікар М.Ф. Головач). До клінічних досліджень залучено хворих з різними формами мікозів шкіри. Результати клінічних досліджень позитивні: ефективність засобу порівняно з референтними препаратами (клотримазол, мікозолон) значно вища, переносність ліпша, шкідливої дії на організм не помічено. Застосування ТД порівняно з клотримазолом і мікозолоном дає змогу на 25 % скоротити курс лікування [5].

ТД у вигляді субстанції та мазі внесено до Державного реєстру лікарських засобів України. За всю історію УРСР і України це лише другий вітчизняний оригінальний антимікотик. Уперше розроблено і освоєно екологічно безпечне безвідходне виробництво мазі ТД [1]. Виготовлено і реалізовано через мережу аптек десятки тисяч її упаковок. Це один із небагатьох вітчизняних препаратів, що разом із високою ефективністю, доступністю за ціною є конкурентоспроможним лікарським засобом для широких верств населення. У 2013 р. за результатами використання в медичній практиці ТД було перереєстровано МОЗ України.

Мета роботи — верифікація лікарського засобу, оцінка ефективності та безпечності довільно взятих туб із трьох серій мазі виробництва ДП «Експериментальний завод медичних препаратів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії Національної академії наук України».

### Матеріали та методи

Лікарський засіб — мазь «Теобон-дитіомікоцид», діюча речовина — калію N-(1,1-діоксотіолан-3-іл) дитіокарбамат; 1 г мазі містить 50 мг діючої речовини; допоміжна речовина — парафін білий м'який (вазелін білий фармацевтичний).

Під час дослідження використовували зразки мазі ТД, вибрані за принципом випадковості із трьох промислових серій лікарського засобу. В експеримент залучено 19 хворих віком від 22 до 63 років (12 жінок та 7 чоловіків). Десять пацієнтів лікували маззю ТД серії 020312 (у подальшому мазь А), 5 — маззю серії 060412 (В) і 4 — маззю серії 010315 (С). За нозологічною формою переважали мікози ступень сквамозно-

гіперкератотичної форми (10 хворих), інтертригінозну форму виявлено у 4 хворих, сквамозну — у 3, у 2 — змішану форму мікозів ступень і кистей. Клінічна картина у всіх хворих до лікування була практично однаковою: еритема, набряк, свербіж, борошноподібне лущення, гіперкератоз. Міцелій паразитарного гриба виявлено у всіх хворих. Під час бактеріологічного дослідження на середовищі Сабуро виявлено ріст таких збудників грибкових захворювань: *Microsporium canis*, *Trichophytum rubrum*, *Trichophytum interdigitale*, *Candida albicans*, асоціація грибів.

### Результати та обговорення

Внаслідок лікування 4 пацієнти (у 3 — застосовували мазь А, у 1 — мазь В) повністю клінічно одужали на 9-ту добу; 13 (7 — мазь А, 3 — В, 3 — С) — на 10–12-ту добу; 2 (1 — мазь В, 1 — С) — на 14-ту добу. Свербіж припинився через 2 доби, екскоріації (у хворих на супутню екзему) — на 3–5-ту добу лікування. Всі хворі позбулися еритеми, набряку, лущення, гіперкератозу, тріщин. За прийнятою шкалою, ефективність ТД оцінено у 15 хворих у один бал (повне клінічне та мікологічне виліковування) і в 4 — у 2 бали (мікологічне виліковування з деякими залишковими клінічними симптомами та ознаками). Скарг на переносність препарату не було. За 5-бальною шкалою цей показник для всіх пацієнтів дістав найвищу оцінку (1 бал) — переносність дуже хороша (без побічних ефектів). Препарат дістав схвальні відгуки всіх хворих, залучених у випробування.

Зовнішня терапія ТД у разі мікозів шкіри не призвела до патологічних змін лабораторних показників крові, що дає підставу стверджувати про те, що препарат не справляє негативного впливу на організм пацієнтів.

Різниці в разі лікування маззю ТД різних серій не зауважено.

### Висновки

Експериментально доведено високу ефективність та безпечність довільно взятих зразків мазі «Теобону-дитіомікоциду» різних серій. Цей препарат є високоефективним антимікотиком: за 9–14 діб забезпечує мікологічне та клінічне виліковування мікозу ступень. Відсутність побічної дії і добра переносність препарату свідчить про доцільність дослідження його ефективності в разі складніших грибкових уражень.

## Список літератури

1. Шкарапута Л.Н., Доля Н.Н., Степаненко В.И. и др. Производные 3-тиолен-1,1-диоксида. Технология, опыт применения, перспективы / Под ред. проф. Л.Н. Шкарапуты. — К.: Наукова думка, 2014. — 606 с.
2. Медведь О.В., Шкарапута Л.М., Коляденко В.Г. Антимікотичні властивості похідної карбамінової кислоти // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2011. — № 3 (42). — С. 83–86.
3. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Шкарапута Л.М. та ін. Нові можливості Теобону-дитіомікоциду // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2006. — № 1 (20). — С. 64–67.
4. Сасинович Л.М., Каган Ю.С., Баглей Е.А. и др. Токсикологическая характеристика нового отечественного антимикотика Теобона-дитиомикоцида // Совр. пробл. токсикол. — 2001. — № 2. — С. 68–73.
5. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Глухенький Б.Т. та ін. Оригінальний вітчизняний засіб Теобон-дитіомікоцид для зовнішнього лікування мікозів шкіри // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2002. — № 4 (7). — С. 35–37.

В.И. Степаненко<sup>1</sup>, Л.Н. Шкарапута<sup>2</sup>, Л.В. Сологуб<sup>1</sup>, Л.А. Тищенко<sup>2</sup>,  
Л.А. Шевченко<sup>2</sup>, Я.В. Цехмістер<sup>1</sup>, В.П. Кухарь<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>Інститут біоорганічної хімії та нефтехімії НАН України, Київ

## «Теобон-ДИТИОМИКОЦИД» — СОВРЕМЕННЫЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ АНТИМИКОТИК

Несмотря на работы высокого уровня по синтезу новых соединений, со времен СССР Украина, тратя десятки миллионов долларов, является неизменным импортером эффективных антимикотиков. Специалисты Института биорганічної хімії та нефтехімії НАН України та Національного медичного університету імені А.А. Богомольця, опираясь на результаты фундаментальных исследований, создали высокоэффективный отечественный препарат — антимикотик «Теобон-дитиомикоцид», производство и использование которого базируется на 15 изобретениях. Экспериментально доказана высокая эффективность и безопасность произвольно взятых образцов мази «Теобон-дитиомикоцид» различных серий. Это высокоэффективный антимикотик.

**Ключевые слова:** антимикотик «Теобон-дитиомикоцид», токсикологические и клинические исследования, эффективность, безопасность, верификация промышленных партий.

V.I. Stepanenko<sup>1</sup>, L.M. Shkaraputa<sup>2</sup>, L.V. Sologub<sup>1</sup>, L.O. Tyshchenko<sup>2</sup>,  
L.A. Shevchenko<sup>2</sup>, Ya.V. Tsekhmister<sup>1</sup>, V.P. Kukhar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv

## Teobonditiomikocide — modern high-efficiency antimycotic

In spite of the highlevel synthesis of new compounds, Ukraine has been spending tens of millions of dollars and has been a constant importer of effective antifungals since the days of the USSR. Specialists of the Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of National Academy of Sciences of Ukraine and O.O. Bogomolets National Medical University, based on the results of fundamental research, have created a highly efficient domestic product — antifungal «Teobonditiomikocide», the production and use of which is based on 15 inventions. High efficiency and safety of randomly selected samples of teobonditiomikocide ointments of different series were experimentally proved. It is a highly effective antimycotic.

**Key words:** antimycotic drug «Teobonditiomikocide», toxicological and clinical studies, the efficiency, safety, verification of commercial batches.

### Дані про авторів:

**Степаненко Віктор Іванович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, корп. 2

Тел. (044) 287-30-34. E-mail: dvk2@ukr.net

**Шкарапута Леонід Миколайович**, д. техн. н., проф., зав. відділу Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

**Сологуб Лариса Віталіївна**, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Тищенко Людмила Олександрівна**, к. хім. н., ст. наук. співр. Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

**Шевченко Людмила Анатоліївна**, мол. наук. співр. Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

**Цехмістер Ярослав Володимирович**, д. пед. н., проф. кафедри медичної і біологічної фізики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Кухар Валерій Павлович**, д. хім. н., акад. НАН України, почесний директор Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України