АЛКІЛОЛАМІДИ І МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЇХ У ФАРМАЦІЇ

Д. П. САЛО, Г. І. МИХАЙЛЕНКО, П. 6. КРИВЕНЧУК, О. М. ТОПОРИНА,*

(Кафедра технології лікарських форм і галенових препаратів Харківського фармацевтичного інституту, зав. кафедрою доц. Г. /7. Півненко)

П О В І Д О М Л Е Н Н Я II

ВИВЧЕННЯ ЕМУЛЬГУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МОНОАЛКІЛОЛАМІДІВ ЖИРНИХ КИСЛОТ З МЕТОЮ ЗАСТОСУВАННЯ ЇХ У ФАРМПРАКТИЦІ

Останніми роками моноалкілоламіди жирних кислот в СРСР і за кордоном застосовуються в рецептурах порошкуватих синтетичних миючих засобів як стабілізатори піни і речовини, що поліпшують миючий ефект миючих препаратів. Крім цього, моноалкілоламіди сприятливо впливають на шкіру людини і як емульгатори використовуються в зарубіжній косметичній промисловості (1).

Моноалкілоламіди одержують двома основними методами:

1. Провадиться безпосереднє амідування високомолекулярних жир них кислот моноетаноламіном під вакуумом при температурі 165—170° (2—3), Процес проходить за таким рівнянням:

$$R — COOH + H_2NC_2H_4OH \rightarrow R — CONH — C_2H_4OH + H_20$$

Проте цей метод не дістав великого поширення через утворення побічних продуктів (забруднень). Такими продуктами є ефіри алкілоламідів і етаноламіну ($R — COHN— C_2H_4 — O—CO— R$) та ефіри жирних кислот і етаноламіну ($R — CO — O — C_2H_4 — NH_2$).

2. Другий метод полягає в амідуванні метилових ефірів жирних кислот моноетаноламіном у присутності каталізаторів (металічного нат рію або алкоголятів етаноламіну) та їдких лугів (3, 4). Цей метод ши роко застосовується як за кордоном, так і в СРСР.

За цим методом Український науково-дослідний інститут олійно-жирової промисловості налагодив виробництво (3) моноетаноламідів вищих жирних кислот (C_{10}— C_{16}).

Очищені моноетаноламіди являють собою голчасті білосніжні кристали з т. топлення 68—72°, які погано розчиняються у воді (краще при нагріванні). Добре розчиняються в органічних розчинниках і оліях, важко гідролізуються у воді. Зважаючи на особливості будови моно-алкілоламідів як неіоногенних поверхневоактивних речовин, ми вирішили вивчити їх емульгуючі й фармакологічні властивості з метою застосування у фармацевтичній практиці.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Попередніми експериментами встановлено, що етаноламіди є емульгаторами для емульсій типу вода—олія.

Найбільш стійкими емульсії виходять, коли первинна емульсія готується змішуванням емульгатора з олією з наступним додаванням води. Тому в дальшій роботі ми в усіх випадках готували первинні емульсії зазначеним вище способом.

Для визначення емульгуючих властивостей моноетаноламідів і зміни консистенції залежно від співвідношення між емульгатором, середовищем і фазою ми виготовили емульсії з різними кількостями моно-

* В експериментальній частині брали участь студенти В. Шабельник, Е. Оленич і Д. Судгальтер.

етаноламіду і води. Як дисперсійне середовище брали абрикосову, вазелінову, рицинову олії і риб'ячий жир.

У колонках 2—5 таблиці 1 наведено дані про співвідношення між речовинами в емульсіях, що вивчалися.

Таблиця 1

Дані дослідження емульсій з моноетаноламідом

№	Склад емульсії (у %%)				Поверхневий натяг в *дрг/см²*)	Діаметр частинок фази (у %%)			
	емульгатор	вода	Олія первинна	загальний вміст води		До 2,5	Від 2,5	Від 5	Від 15
З абрикосовою олією									
1.	2,5	10,0	5,3	87,5	34	14,5	43,4	39,1	3,0
2.	5,0	10,0	7,4	85,3	34	33,3	35,4	14,5	16,8
3.	10,0	10,0	10,0	80,0	32	35,1	42,1	12,3	10,5
4.	15,0	10,0	11,8	75,0	31	43,2	39,7	24,3	2,8
5.	2,5	15,0	15,0	82,5	33	8,0	54,3	28,2	9,5
6.	2,5	25,0	14,0	72,5	32	6,9	48,8	32,7	11,6
7.	5,0	50,0	26,0	45,0	31	16,2	40,3	35,6	7,9
З вазеліновою олією									
8.	2,5	10,0	25,0	87,5	28	16,3	30,6	38,7	3,0
9.	2,5	15,0	15,0	82,5	27	11,9	40,2	35,1	16,8
10.	2,5	25,0	14,0	72,5	30	8,9	36,4	12,3	10,5
11.	5,0	50,0	26,8	45,0	26	25,5	18,6	24,3	2,8
З рициновою олією									
12.	2,5	10,0	15,0	87,5	37	20,0	48,0	28,0	12,0
13.	2,5	15,0	15,0	82,5	37	14,0	28,6	31,4	26,0
14.	2,5	25,0	14,0	72,5	34	0	0	70,6	29,4
15.	5,0	50,0	26,8	45,0	32	0	0	90,5	9,5
З риб'ячим жиром									
16.	2,5	10,0	15,0	87,5	35	43,0	48,4	16,6	0
17.	2,5	15,0	15,0	82,5	35	26,0	68,0	6,0	0
18.	2,5	25,0	24,0	72,5	33	8,0	30,8	53,0	8,2
19.	5,0	50,0	25,8	45,0	29	0	56,0	32,0	12,0

Одержані емульсії являють собою білі з дещо жовтуватим відтінком в'язкі рідини, які мають значно менший поверхневий натяг, ніж вода (див. таблицю 1, колонку 6): сметаноподібні — при вмісті води до 10%, консистенції крему — при вмісті води понад 20%.

Особливо стійкі емульсії бувають при додаванні 2,5% і більше емульгатора, а також при вмісті понад 25% фази. У виготовлених емульсіях відстоювання відбувається повільно.

В емульсіях 7, 11, 15, 19 відстоювання закінчувалося через 1,5— 2 тижні. В емульсіях 2, 3, 4 відстоювання не спостерігалося навіть при зберіганні протягом 1 місяця.

Дисперсність визначали шляхом вимірювання діаметра частинок дисперсної фази за допомогою петрографічного мікроскопа «МИН-5» та окулярної сітки. Процентний вміст частинок тієї чи іншої величини розраховували підрахуванням не менше як 200 частинок, що є в полі зору мікроскопа. Дані цих визначень наведено в колонках 7—10 таблиці 1.

Вивчення одержаних з дисперсності даних показує, що моноетаноламіди в концентрації 2,5% і більше дають стійкі емульсії і забезпечують досить високу дисперсність емульгованої фази.

Крім цього, ми виготовили емульсійні основи шляхом сплавлення, а також простим змішуванням моноетаноламіду з вазеліном у співвідношеннях, наведених у таблиці 2.

Виготувавши ці основи, ми досліджували їх здатність вбирати воду без відшарування її і втрати мазеподібної консистенції.

До кожної основи додавали воду трьома способами:

1) змішували емульгатор з вазеліном у холодному вигляді і потім додавали воду такої самої температури;

2) сплавляли емульгатор з вазеліном, до гарячого сплаву додавали воду такої самої температури і перемішували до охолодження;

3) сплавляли емульгатор з вазеліном і після цілковитого охолодження (не менше 4 годин) додавали воду. Одержані дані подано в таблиці 3.

Таблиця 2

Співвідношення між вазеліном і моноетаноламідом (у частинах)

№ основи	Вазелін	Моноетаноламід
1	85	15
II	75	25
III	70	30
IV	66	34

Таблиця 3

Емульгування води основами вазелін + моноетаноламід

№ основи	Кількість води (в г), що її вбирають 100 *г* основи, виготовленої:		
	за першим способом	за другим способом	за третім способом
I	24,0	28,0	26,0
II	30,0	38,0	27,0
III	36,0	40,5	32,0
IV	40,0	45,0	35,0

Вивчення цих даних показує, що одержані основи здатні вбирати не менше 1 частини води на 1 частину моноетаноламіду, який входить до основи.

Ці основи являли собою емульсії типу вода — олія, що їх легко наносити на шкіру. У герметично закритій тарі вони можуть зберігатися без відшаровування води тривалий час *. У негерметичних умовах (баночках, покритих ковпачками з пергаментного паперу) зберігаються протягом 3 тижнів, після чого вода з верхньої частини випаровується без відшарування її у всій товщі. Найбільш стійкими є емульсії, одержані за першим і другим способами.

З огляду на відсутність літературних даних про фармакологічні властивості моноетаноламідів ми й вирішили зайнятися цим питанням. З цією метою досліджено емульсії з названими вище оліями, які містять 10 і 15% моноетаноламіду. Експерименти проведено на 20 собаках. Досліджувані емульсії застосовували зовнішньо і всередину 1 раз на день протягом 6 днів.

Перед тим як розпочати дослідження, у тварин встановлювали клінічний статус. Потім з поверхні шкіри розміром 20 X 20 *см* вистригали шерсть і змазували цю ділянку емульсією. Через ЗО хвилин і 1 годину після цього знову встановлювали клінічний статус тварини.

Експерименти показали, що всі досліджувані емульсії не роздратовують шкіру і не впливають на загальний стан організму тварини.

Через те, що при застосуванні цих емульсій зовнішньо тварини мають можливість злизувати намазану ділянку, а емульсія, потрапивши всередину, може впливати резорбтивно, ми й вирішили випробувати дію емульсій при введенні рег оз в дозі 1 *млкг* ваги тварини.

Нашими дослідами встановлено, що емульсії, які містять моноетаноламіди в концентрації 10 і 15%, при багаторазовому введенні їх не

* Виготовлені нами основи зберігаються без зміни вже понад 6 місяців.

викликають ніяких змін з боку організму тварини. Звідси виходить, що коли емульсія у вказаній вище дозі потрапить усередину, стан тварини від цього не зміниться.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено емульгуючі й фармакологічні властивості моноетаноламідів.
2. Встановлено, що моноетаноламіди є індиферентними синтетичними речовинами і що їх можна з успіхом застосувати для готування фармацевтичних емульсій типу вода—олія.
3. Стійкі високодисперсні емульсії виходять при вмісті 2,5% і більше моноетаноламіду.
4. Показано, що моноетаноламіди в суміші з вазеліном можна використовувати як емульсійні основи типу вода—олія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hoffman, Parfumerie + Kosmetik, № 5, 268 (1959).

2. A. Tai1og, Fette und Seifen, 55, 588 (1954).

3. О. М. Карнаух, Л. І. Сломінський, Г. І. Ми-хайленко та І. М. Кожевнікова, Харчова промисловість, 1, 51, 1960.

4. H. I.Sanders, J Amer. oil, Chem. Soc, 10, 548 (1958).