АЛКІЛОЛАМІДИ І МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЇХ У ФАРМАЦІЇ

Д. Я, *САЛО, О. М. ТОПФРИНА, О. М. КАРНАУХ, П. 6. КРИВЕНЧУК, Л. С. ПАВЛЕНКО*

(Кафедра технології лікарських форм І галенових препаратів Харківського фармацевтичного інституту, зав. кафедрою доц. Г. П. Півненко)

ПОВІДОМЛЕННЯ І

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

Діалкілоламіди жирних кислот є амідами жирних кислот і діалкїлоламінів.

Тепер діалкілоламіди одержують амідуванням метилових ефірів жирних кислот діетаноламіном у присутності металічного натрію при температурі 95—105°. Після відповідного очищення одержують препарат, який містить 90% діалкілоламіду (1).

За нормальних умов діалкілоламіди являють собою густі рідини ясно-жовтого кольору. В'язкість при 25° — 500—1000 сантипуаз, гідроксильне число—380—400 *мг* КОН. Під час кип'ятіння легко омиляють-ся в присутності лугів з утворенням діетаноламіну і відповідних солей жирних кислот.

І за кордоном, і в Радянському Союзі такі препарати широко застосовуються в парфюмерно-коеметичній промисловості як емульгатори і корисні добавки у шампунях, а також як добавки в рецептурах різних рідких миючих засобів.

В українському науково-дослідному інституті олійної промисловості налагоджено виробництво діетаноламідів вищих жирних кислот, які відповідають загальній формулі:

$$R\text{-}C^{//O}\ /CH_2\text{-}CH_2OH$$

$$\backslash N$$

$$\backslash\ CH_2\text{-}CH_2OH,$$

де $R\text{-}C^{//O}$ —залишок жирних кислот C_{10}—C_{16}.

Зважаючи на потребу фармацевтичної промисловості в синтетичних індиферентних емульгаторах, ми вирішили вивчити емульгуючі й фармакологічні властивості цих діетаноламідів з метою застосування їх у фармацевтичних препаратах. Ми вивчали емульгуючу здатність діетаноламідів (тип емульсії; кількість діалкілоламіду, потрібну для емульгування 10,0 *г* дисперсної фази), а також стійкість, в'язкість, поверхневий натяг, pH, дисперсність і фармакологічні властивості одержаних емульсій.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Визначення типу емульсії

Для визначення типу емульсії, яку здатні давати діетаноламіди, *иш* приготували по дві первинних емульсії різними способами:

1)емульгатор змішували з водою, а потім по краплях додавали олію;

2)емульгатор змішували з олією, а потім по крадлях додавали воду.

Первинні емульсії за першим і другим способами готували у фарфоровій ступці, стінки якої добре змочуються водою і погано олією, і в пластмасовій ступці (чашці), стінки якої добре змочуються олією і погано водою.

Після 10-хвилинного емульгування визначали тип емульсії додаванням крапель води. Далі, старанно перемішуючи, до однієї емульсії додавали воду, до другої — олію.

Внаслідок поставлених дослідів ми встановили, що діетаноламід дає в усіх випадках емульсії типу олія-вода.

Найбільш стійкі емульсії виходять, коли їх готують за першим способом у фарфоровій ступці. Тому надалі ми вивчали можливість застосування діетаноламідів для готування емульсій типу олія-вода.

Визначення емульгуючої властивості діетаноламідів

Щоб визначити емульгуючу властивість діетаноламідів, ми готували емульсії з різними кількостями емульгатора на 10,0 г емульгованої олії. Крім того, визначали консистенції одержаної емульсії залежно від співвідношенням між емульгатором, середовищем і фазою. В усіх випадках емульсії готували за першим способом у фарфоровій ступці. Емульсії готували з рициновою, абрикосовою, вазеліновою оліями і риб'ячим жиром.

Результати дослідження емульсій з діетаноламідами наводимо в таблиці 1.

Таблиця 1

№	Склад емульсії (у %%)				В'язкість (у сантипу	pH	Поверхневий натяг	Діаметр частинок фази (у %%)			
	емульгатор	вода первинна	олія	загальний вміст води				До 2,5	Від 2,5	Від 5	Від 15
З абрикосовою олією											
1	2,5	6,0	10,0	87,5	1.1	9,07	65,87	26,9	28,8	32,7 I	**11,6**
	5,0	7,3	10,0	85,0	6,3	9,27	59,98	40,3	15,4	33,9	**10,4**
	10,0	10,0	10,0	80,0	112,3	9,28	58,17	65,0	25,0	10,0	**0**
	15,0	12,0	10,0	75,0	—	9,32	44,18	100,0	0	0	**0**
	2,5	15,0	15,0	82,5	2,64	9,06	22,25	0	41,8	32,9	**25,3**
	2,5	15,0	25,0	72,5	14,82	8,98	23,18	0	18,1	68,1	**13,8**
	1 5,0	25,0	50,0	45,0	—	9,00	29,69	0	42,2	57,8 1	**0**
З вазеліновою олією											
8	5,0	7,3	10,0	85,0	2,8	9,35	58,91	42,0	30,0	20,0	**8,0**
9	10,0	10,0	10,0	80,0	113,65	9,40	58,88	88,0	12,0	0	**0**
1	2,5	15,0	15,0	82,5	12,4	9,13	22,61	0	42,2	37,7	**20,1**
0	2,5	25,0	25,0	72,5	33,4	9,30	22,65	0	8,3	33,3	**58,4**
1	5,0	25,0	50,0	45,0	—	9,32	24,12	0	32,4	18,9	**48,7**
1											
2											
З риб'ячим жиром											
1	5,0	7,3	10,0	85,0	5,6	9,22	62,70	39,0	26,2	20,0	**14,8**
3	10,0	10,0	10,0	80,0	135,8	9,26	67,04	100,0	0	0	**0**
1	2,5	15,0	15,0	82,5	14,56	9,19	21,61	0	66,6	33,4	**0**
4	2,5	15,0	25,0	72,5	23,68	9,10	24,19	0	59,0	41,0	**0**
1	15,0	25,0	50,0	45,0	—	9,13	21,50	0	80,5	19,5	**0**
5											
1											
6											
1											
7											
З рициновою олією											
18	5,0	7,3	10,0	85,0	3,4	9,43	68,21	38,0	50,0	12,0	0,0
19	10,0	10,0	10,0	80,0	124,07	9,25	60,92	89,0	11,0	0	**0**
2	2,5	15,0	15,0	82,5	147,2	9,11	28,16	0	18,0	25,9	**56,1**
0	2,5	15,0	25,0	72,5	112,4	9,07	24,15	0	0	23,8	**76,2**
21	5,0	25,0	50,0	45,0	—	9,09	28,54	0	0	48,0 1	**52^**
22											**0**

З даних колонок 2—5 таблиці 1 можна бачити співвідношення між речовинами в емульсіях, які нами вивчалися.

Одержані за цими прописами емульсії являли собою молокоподібні рідини при-змісті олії до 10%; консистенції сметани з вмістом олії до 25%; консистенції крему або загуслої сметани з вмістом олії 50%.

Щоб визначити стійкість емульсій, після старанного збовтування їх вміщували в герметичні циліндри на 100 *мл* і спостерігали відстоювання емульсій через 1, 3, 5, 10 годин, через добу і тиждень. При цьому встановлено, що в усіх випадках додавання 0,25 частини емульгатора на 1 частину олії приводить до швидкого відстоювання, яке в основному закінчується через 3 години; при додаванні 0,5 частини емульгатора на 1 частину олії відстоювання відбувається дуже повільно; в емульсіях, які містять емульгатор 1 : 1 і більше, навіть через тиждень спостерігається лише незначне відстоювання. Проте при повторному збовтуванні емульсії стають однорідними. Руйнування емульсій, які містили не менше 2,5% емульгатора, не помічалося навіть при зберіганні їх протягом півроку. Виготовлені нами в липні 1960 року емульсії добре збереглися й дотепер.

Дисперсність визначали шляхом вимірювання діаметра частинок дисперсної фази за допомогою петрографічного мікроскопа «МИН-5» і окулярної сітки. У кожній емульсії визначали діаметр 200 частинок, які є в полі зору мікроскопа, і на підставі цих вимірювань розраховували процентний вміст частинок тієї чи іншої величини (дані наведено в колонках 9—12 таблиці 1).

Вивчення цих даних показує, що дисперсність частинок фази збільшується із збільшенням кількості емульгатора (див. емульсії 1, 2, 3, 4), Вищий ступінь дисперсності при однаковій кількості емульгатора буває з риб'ячим жиром і вазеліновою олією.

В'язкість емульсій визначали у віскозиметрі Оствальда з діаметром капіляра 1,5 *мм.* В'язкість розраховували за формулою:

$$n_i = \frac{n_0 \cdot t \cdot P}{t_0 P_0}$$

Питому вагу Р визначали за допомогою пікнометра на 100 *мл.*

У колонці 6 таблиці 1 наведено дані про в'язкість емульсій. Аналіз їх показує, що із збільшенням концентрації олії і особливо концентрації емульгатора в'язкість емульсій збільшується. В емульсіях, які містять 50% олії, а також в емульсіях, які містять 15% емульгатора, ми не визначали в'язкість зазначеним вище способом через густоту препарату.

Поверхневий натяг визначали за методом Ребіндера (2) зміною максимального тиску бульбашки газу при пробулькуванні його крізь рідину (дані наведено в колонці 8 таблиці 1).

pH одержаних емульсій визначали за допомогою pH-метра ЛП-5 з сурм'яно-каломельною парою електродів.

Виявилося, що діетаноламід є добрим емульгатором для одержання емульсій типу олія-вода.

Відсутність літературних даних про фармакологічні властивості діетаноламідів змусила нас визначити їх токсичність на різних тваринах. З цією метою ми поставили досліди як з чистим діетаноламідом, так і з препаратами, які містять його.

Насамперед ми визначали токсичність діетаноламіду на білих мишах при підшкірному введенні. Одержані дані наведені в таблиці 2.

Виявлено, що діетаноламід у дозі 4 *мл/кг* ваги тварин не впливає помітно на їх організм; у дозі 8 *мл/кг* викликає пригнічення і загибель тварин (20%); у дозі 12 *мл/кг* — пригнічення і смерть (40%); у дозі 20 *мл/кг* — велике пригнічення і смерть (100%).

LD_{50}, за Першиним, дорівнює 12,3 *мл/кг.* Через дві доби після введення таких великих кількостей діетаноламіду на місці ін'єкції опосте-

рігали посиніння, а потім некроз тканин, причому ці патологічні зміни були зовсім незначними у тварин, яким вводили 4 *мл/кг,* і виразно виявленими у тварин, яким вводили 20 *мл/кг.*

Таблиця 2

Серія дослідів	Кількість тварин	Дози (в *мл/кг)*	Кількість тварин, що загинули (в %%)
I	5	4	0
II	5	8	20,0
III	5	12	40,0
IV	5	20	100,0

Токсичність діетаноламіду визначали також на кролях. Його вводили підшкірно в дозі 1 і 2 *мл/кг* ваги тварин. Дослідження показали, що діетаноламід у дозі 1 *мл/кг* незначно пригнічує кролів, у дозі 2 *мл/кг*— пригнічує дужче. Через добу стан кролів повертався до норми.

Визначивши токсичність діетаноламіду, ми вирішили встановити токсичність емульсій, які містять цей препарат. Досліди провадили на білих мишах, кролях і собаках.

При підшкірному введенні емульсій у дозах 4 і 20 *мл/кг ваги* білих мишей ми не спостерігали помітних змін в їх організмі. Миші, що одержали 40 *мл/кг* емульсії, були незначно пригнічені. Емульсія, виготовлена на вазеліні, викликала більше пригнічення й загибель тварин (60%), а емульсії в дозі 60 *мл/кг* ваги викликали велике пригнічення, скуйовдженість шерсті, прискорення дихання і смерть тварин (20%). Ця сама доза емульсії, виготовлена на вазеліні, приводила до 100% загибелі тварин.

З даних досліду випливає, що емульсія, виготовлена на вазеліні, при парентеральному введенні більш токсична, ніж інші емульсії.

У дослідах на кролях емульсії вводили під шкіру і всередину з розрахунку 1, 2 і 4 *мл/кг* ваги тварини. Дози 1 і 2 *мл/кг* ваги як при підшкірному, так і при оральному шляхах введення не викликали помітних змін в організмі тварин. Емульсії в дозі 4 *мл/кг* ваги тварин при тих самих шляхах введення незначно пригнічували організм, і через 10—18 годин тварини поверталися до норми.

На собаках емульсії випробовували при зовнішньому й оральному шляхах введення/ Препарати застосовували один раз на добу протягом шести днів. Перед дослідженням у тварин визначали температуру, пульс і дихання. Після цього з поверхні шкіря розміром 20Х20 *см* вистригали шерсть і змащували цю ділянку відповідною емульсією. Через ЗО хвилин і 1 годину після змащування знову визначали клінічний статус тварини.

Експерименти показали, що всі досліджувані емульсії не подразнюють шкіру і не впливають на загальний стан організму. Іноді, коли тварини злизували речовини із змащеної ділянки шкіри, препарати потрапляли всередину і в деяких випадках впливали резорбтивно. Зважаючи на це, ми вирішили випробувати дію емульсій при оральному введенні у дозі 1 *мл/кг* ваги.

Нашими експериментами встановлено, що емульсії, які містять діетаноламід, при оральному введенні будь-яких відхилень в організмі собак не викликали. Звідси випливає висновок, що коли досліджувані емульсії у зазначених дозах потраплять усередину, то вони не впливатимуть несприятливо.на стан організму.

ВИСНОВКИ

1.Діетаноламіди є добрими синтетичними емульгаторами для емульсій типу олія-вода і їх можна успішно застосовувати при готуванні: фармацевтичних препаратів.
2.Діетаноламіди і емульсії з ними мало токсичні, що дає змогу рекомендувати їх як емульгатори, особливо в емульсіях, призначених для зовнішнього застосування.
3.Добрі емульсії виходять уже при додаванні 1 частини емульгатора на 2 частини емульгованої олії.
4.За допомогою діетаноламідів можна одержувати концентровані емульсії, які містять 25—50% олії.

ЛІТЕРАТУРА

1, H. Sanders, J. Amer. Oil. Chem. Soc. 10, 548—551 (1958). — 2. А. Г. Пасынский, Коллоидная химия, М., 1959, с. 7.

Надійшла 28.11 1961 р.