

# Štúdium lokálnych anestetík

## Časť 185: Termodynamické parametre heptakaíniumchloridu v prostredí roztoku NaBr\*

ANDRIAMAINTY F., ČIŽMÁRIK J., MALÍK I.

Univerzita Komenského Bratislava, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie

Došlo 2. září 2008 / Prijato 7. října 2008

### SÚHRN

#### Štúdium lokálnych anestetík

##### Časť 185: Termodynamické parametre heptakaíniumchloridu v prostredí roztoku NaBr

Kritická micelová koncentrácia (CMC) lokálneho anestetika heptakaíniumchloridu v prostredí NaBr (0,1 mol/l a 0,2 mol/l) bola určená spektrofotometricky v UV oblasti spektra v teplotnom intervale  $t = 20\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pri  $\text{pH} \approx 4,5\text{--}5,0$ . Závislosť CMC od teploty  $T$  mala tvar „U“ (U-shaped) s minimom pri teplote  $t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Zo závislosti  $\ln(\text{CMC})$  od  $T$  sme fitovaním polynómom druhého stupňa získali parabolické rovnice pre jednotlivé koncentrácie študovanej látky, z ktorých boli pomocou modelu fázovej separácie vypočítané termodynamické parametre micelizácie, ako sú: štandardná mólová Gibbsova energia ( $\Delta G^{\circ}$ ), entalpia ( $\Delta H^{\circ}$ ) a entropia ( $\Delta S^{\circ}$ ).

**Kľúčové slová:** heptakaíniumchlorid – kritická micelová koncentrácia (CMC) – termodynamika – štandardná mólová Gibbsova energia – entropia – entalpia

Čes. slov. Farm. 2008, 57, 260–264

### SUMMARY

#### Studies of local anesthetics

##### Part 185: Thermodynamic parameters of heptacainium chloride in the solution of NaBr

The critical micellar concentration (CMC) of the local anaesthetic agent heptacainium chloride in the solution of NaBr was determined by the spectrophotometric method in the UV region of the spectrum at the temperature range of  $t = 20\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$  and  $\text{pH} \approx 4.5\text{--}5.0$ . The dependence of CMC on the temperature  $T$  formed a U-shaped curve with the minimum at the temperature of  $t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The CMC dependence on the temperature  $T$  was fitted by the second degree polynomial function. The obtained parabolic equations were applied to the “phase separation model” and the following thermodynamic parameters could be calculated: standard Gibbs free energy ( $\Delta G^{\circ}$ ), enthalpy ( $\Delta H^{\circ}$ ) and entropy ( $\Delta S^{\circ}$ ).

**Key words:** heptacainium chloride – critical micellar concentration (CMC) – thermodynamics – standard Gibbs free energy – enthalpy – entropy

Čes. slov. Farm. 2008, 57, 260–264

Má

### Úvod

Lokálne anestetikum, heptakaíniumchlorid na základe jeho vlastností a chovania sa v roztoku možno zaradiť medzi tenzidy.

Po rozpustení tenzidov vo vode vznikajú pri prekročení tzv. kritickej micelovej koncentrácie (critical micelle concentration – CMC) spontánne agregáty. Ich charakter, veľkosť a tvar ovplyvňuje celé spektrum okolností. Najvýznamnejší z nich je vplyv štruktúry

\*Časť 184: Acta Fac. Pharm. Univ. Comenianae 2008; 55, 79-89.

#### Adresa pre korešpondenciu:

Mgr. Fils Andriamainty, PhD.  
Katedra farmaceutickej chémie FaF UK  
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika  
e-mail: mouanda@fpharm.uniba.sk

amfifilu, zanedbateľný však nie je ani vplyv zloženia systému a teploty. Hnacou silou agregácie sú tzv. hydrofóbne interakcie. Ich podstatou je pomerne značný vzrast entrópie pri prechode tenzidu z monoméneho do agregovaného stavu; tento vzrast entrópie je spôsobený desolvatáciou hydrofóbných alkylových reťazcov. Z hľadiska entalpie môže byť agregácia tenzidov procesom exotermickým (väčšinou v prípade iónových tenzidov) alebo endotermickým (väčšinou v prípade neiónových tenzidov); zmena entalpie pri agregácii sa pohybuje okolo  $(10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1})^{1,2)}$ .

Ďalšou nevyhnutnou podmienkou vzniku micel z aniónových či kationových tenzidov je, aby teplota systému bola vyššia ako tzv. Krafftova teplota (Krafftov bod). Na krivke závislosti pozorovanej rozpustnosti amfifilu od teploty sa začiatok tvorby agregátov prejaví zreteľným zlomom (Krafftov bod). Zatiaľ čo pod Krafftovou teplotou je rozpustnosť tenzidu vo vode nepatrná, nad touto teplotou pozorovaná rozpustnosť amfifilu vo vode v dôsledku tvorby agregátov výrazne vzrastá (často i o niekoľko rádov). Vzhľadom k tomu, že sa v prípade aplikácie tenzidov zvyčajne pracuje pri teplotách zreteľne vyšších, ako je Krafftova teplota, uvádza sa väčšinou ako nutná podmienka vzniku agregátov po prekročení kritickéj micelovej koncentrácie. Krafftova teplota odráža rozdiely medzi energiami tenzidu v kryštalickom stave a v stave agregátov v roztoku. Z tohto dôvodu závisí významne od štruktúry tenzidu, hlavne od počtu, dĺžky a vetvení hydrofóbných alkylových reťazcov, ďalej od prítomnosti ďalších polárnych segmentov v molekule a pod. U neiónových tenzidov je analógiou Krafftovej teploty tzv. bod zákalu<sup>1)</sup> (cloud point).

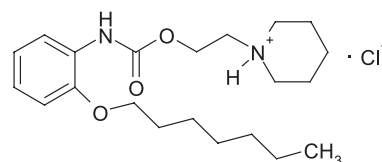
V doterajších prácach<sup>3-5)</sup> sme študovali termodynamické parametre heptakaíniumchloridu s prídavkom elektrolytov NaCl a KBr popri prípade s prídavkom metanolu, etanolu a propanolu. Keďže na termodynamické parametre majú značný vplyv aj anióny prímеси elektrolytu, v tejto práci sme zvolili NaBr pre väčší rozmer  $\text{Br}^-$  ako má  $\text{Cl}^-$ . Z tohto štúdia a jeho zovšeobecnenia očakávame možnosť prispieť k teórii mechanizmu vzniku micel študovaných látok.

V predkladanej práci sme sa preto zamerali na stanovenie kritickéj micelovej koncentrácie (CMC) heptakaíniumchloridu v prostredí roztoku NaBr spektroskopickou metódou a súčasne aj štúdium termodynamických vlastností micelizácie – zmeny štandardnej mólovej Gibbsovej energie ( $\Delta G^\circ$ ), entalpie ( $\Delta H^\circ$ ) a entrópie ( $\Delta S^\circ$ ), umožňujúce pochopenie zmien vlastností micelových roztokov, ku ktorým dochádza v dôsledku pôsobenia uvedených faktorov. Tieto veličiny môžu byť zistené zo zmien CMC v závislosti od teploty s použitím fyzikálno-chemických metód a následným fitovaním týchto hodnôt na základe zvoleného modelu micelizácie. Dôležitosť štúdia termodynamiky vo farmaceutickej chémii spočíva v skutočnosti, že množstvo procesov, ako je napr. rozdeľovanie solventa medzi navzájom nemiešateľné fázy, rozpustnosť liečiv, micelizácia alebo tiež interakciu medzi liečivom a receptorom môžeme definovať aj v zmysle termodynamických čiže energetických aspektov.

## POKUSNÁ ČASŤ

### Študované látky a prístroje

Študovanou látkou bolo lokálne anestetikum heptakaíniumchlorid. Chemicky je to *N*-[2-(2-heptyloxyfenylkarbamoyloxy)-etyl]-piperidíniumchlorid, s pracovným označením (XIX), ktorá bola pripravená na Katedre farmaceutickej chémie FaF UK v Bratislave podľa práce<sup>6)</sup>, kde je interpretovaný aj jej biologický účinok (obr. 1).



Obr. 1. Heptakaíniumchlorid

### Prístroje

Spectrofotometer HP 8452 A Diode Array (Hewlett Packard, Nemecko); analytické váhy (WA 33 typ PRL T A 13/1, Techma Robot, Poľsko); pH meter (Portamess 943 pH, Elektronische Messgeräte GmbH Co., Nemecko); Termostat (Veb ML W Prüfgerate-Werk Medingen / Sity/, Nemecko).

### Pracovný postup

Pripravili sme zásobné roztoky študovanej látky XIX s koncentráciou  $c = 10^{-3} \text{ mol/l}$  rozpustením stanoveného množstva látky v 0,1 mol/l a 0,2 mol/l roztokoch bromidu sodného.

Z jednotlivých základných roztokov sme pripravili sériu roztokov s klesajúcou koncentráciou riedením destilovanou vodou. Pri každej koncentrácii sme pri teplotách  $t = 20^\circ\text{C}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $30^\circ\text{C}$ ,  $35^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$  a pH 4,5–5,0 zaznamenávali priebeh spektra danej látky proti porovnávaciemu roztoku (príslušný základný roztok NaBr) v ultrafialovej oblasti spektra v rozsahu vlnových dĺžok 190–350 nm. Zaznamenali sme hodnoty absorpcie pri vlnovej dĺžke  $\lambda_{\text{max}} = 234 \text{ nm}$ .

### Model fázovej separácie (Pseudofázový model)

Pseudofázový model je jednoduchší ako model založený na pôsobení aktívnych hmotností. Jeho jednoduchosť umožňuje využitie pri zmiešaných tenzidoch, čo pri druhom modeli nie je možné. Táto teória je vhodná aj pre micely s vysokým agregáčnym číslom<sup>7)</sup>.

Na výpočet termodynamických parametrov možno využiť závislosť CMC od teploty:

$$\ln(\text{CMC}) = f(T).$$

Podľa modelu fázovej separácie potom možno zmenu štandardnej mólovej Gibbsovej energie, entalpie a entrópie vypočítať pomocou vzťahov popísaných v práci<sup>8)</sup>.

## VÝSLEDKY A DISKUSIA

Hodnotu CMC sme určili ako priesečník dvoch extrapolovaných kriviek, ktoré interpretovali závislosť absorbancie A ako funkciu koncentrácie  $c$ <sup>9)</sup>. Na extrapoláciu kriviek sme použili komerčný program OriginPro 7.5 (<http://www.OriginLab.com>).

Hodnoty CMC sa pohybovali v rozmedzí od  $4,9195 \cdot 10^{-4}$  mol/l do  $5,7030 \cdot 10^{-4}$  mol/l v 0,1 mol/l roztoku NaBr, a od  $4,7382 \cdot 10^{-4}$  mol/l do  $4,7856 \cdot 10^{-4}$  mol/l v 0,2 mol/l roztoku NaBr.

Tab. 1. Zistené hodnoty CMC a  $\ln(1/CMC)$  pri látke XIX v 0,1 mol/l roztoku NaBr

| T (K)  | CMC. $10^{-4}$ (mol/l) | $\ln(1/CMC)$ |
|--------|------------------------|--------------|
| 293,15 | 4,9195                 | 7,6171       |
| 298,15 | 4,7695                 | 7,6481       |
| 303,15 | 4,8212                 | 7,6373       |
| 308,15 | 5,1520                 | 7,5709       |
| 313,15 | 5,7030                 | 7,4693       |

Tab. 2. Zistené hodnoty CMC a  $\ln(1/CMC)$  pri látke XIX v 0,2 mol/l roztoku NaBr

| T (K)  | CMC. $10^{-4}$ (mol/l) | $\ln(1/CMC)$ |
|--------|------------------------|--------------|
| 293,15 | 4,7382                 | 7,6547       |
| 298,15 | 4,7095                 | 7,6607       |
| 303,15 | 4,7046                 | 7,6618       |
| 308,15 | 4,7384                 | 7,6546       |
| 313,15 | 4,7856                 | 7,6447       |

Hodnoty CMC,  $\ln(CMC)$  v závislosti od T (K) sú zaznamenané v tabuľkách 1 a 2. Hodnoty  $\ln(CMC)$  v závislosti od teploty T sú uvedené na obrázkoch 2 a 3. Závislosť  $\ln(CMC)$  od teploty má tvar „U“ („U-shaped“). Hodnoty boli fitované polynómom druhého stupňa. Polynomické rovnice ( $y = \ln(CMC) = A + B \cdot T + C \cdot T^2$ ) a korelačné koeficienty (R) látky XIX v 0,1 mol/l, resp. 0,2 mol/l roztokoch NaBr boli nasledovné:

$$y = (74,34 \pm 3,18) + (-0,548 \pm 0,021)T + (0,00092 \pm 3,47 \cdot 10^{-5})T^2;$$

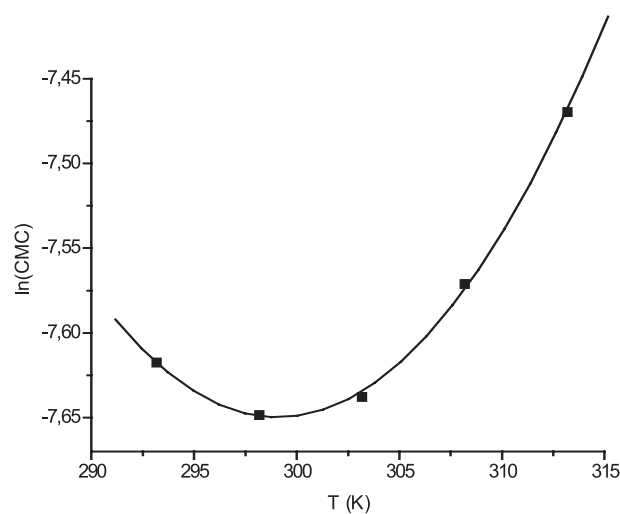
$$R = 0,999; N = 5 \text{ (0,1 mol/l NaBr)}$$

a

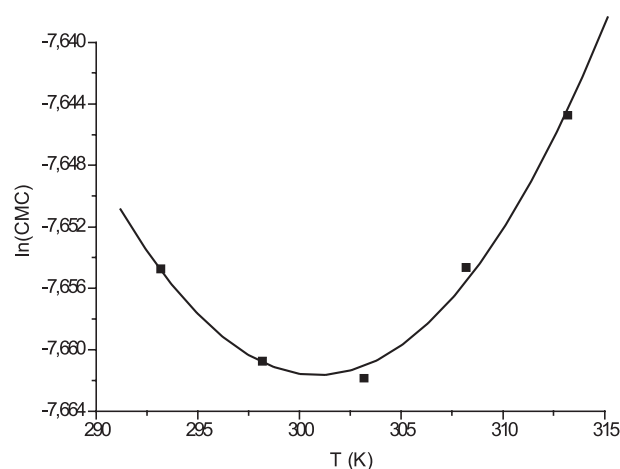
$$y = (2,71 \pm 0,89) + (-0,069 \pm 0,006)T + (0,00011 \pm 0,97 \cdot 10^{-5})T^2;$$

$$R = 0,995; N = 5 \text{ (0,2 mol/l NaBr)}$$

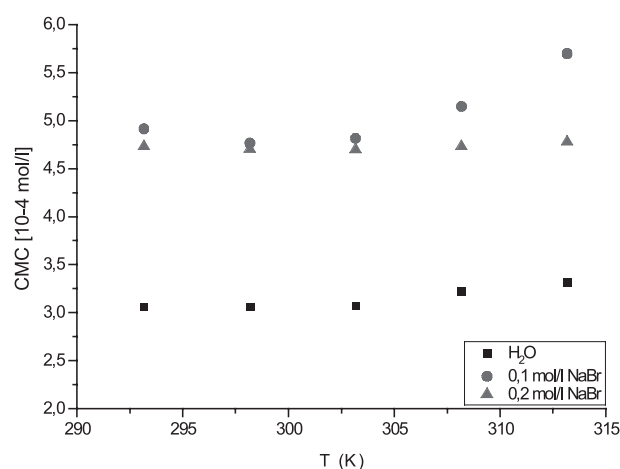
Hodnota  $\ln(CMC)$  s teplotou klesala až po T = 298,73K v 0,1 mol/l roztoku NaBr a až po T = 301,25K v 0,2 mol/l roztoku NaBr, a potom stúpala.



Obr. 2. Závislosť  $\ln(CMC)$  od T pre látku XIX (0,1 mol/l NaBr)



Obr. 3. Závislosť  $\ln(CMC)$  od T pre látku XIX (0,2 mol/l NaBr)



Obr. 4. Závislosť CMC od T pre látku XIX ( $H_2O$ , 0,1 mol/l NaBr a 0,2 mol/l NaBr)

Tab. 3. Termodynamické parametre látky XIX v 0,1 mol/l NaBr

| T (K)  | PS                | $\Delta G^\circ$ (kJ.mol <sup>-1</sup> ) | $\Delta H^\circ$ (kJ.mol <sup>-1</sup> ) | $\Delta S^\circ$ (kJ.mol <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup> ) |
|--------|-------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 293,15 | PS1: $\gamma = 1$ | -18,555                                  | 7,765                                    | 8,978.10 <sup>-2</sup>                                    |
|        | PS2: $\gamma = 2$ | -37,110                                  | 15,530                                   | 17,956.10 <sup>-2</sup>                                   |
| 298,15 | PS1: $\gamma = 1$ | -18,949                                  | 1,262                                    | 6,779.10 <sup>-2</sup>                                    |
|        | PS2: $\gamma = 2$ | -37,898                                  | 2,524                                    | 13,558.10 <sup>-2</sup>                                   |
| 303,15 | PS1: $\gamma = 1$ | -19,231                                  | -5,694                                   | 4,465.10 <sup>-2</sup>                                    |
|        | PS2: $\gamma = 2$ | -38,462                                  | -11,388                                  | 8,930.10 <sup>-2</sup>                                    |
| 308,15 | PS1: $\gamma = 1$ | -19,394                                  | -13,116                                  | 2,037.10 <sup>-2</sup>                                    |
|        | PS2: $\gamma = 2$ | -38,788                                  | -26,232                                  | 4,074.10 <sup>-2</sup>                                    |
| 313,15 | PS1: $\gamma = 1$ | -19,433                                  | -21,015                                  | -5,051.10 <sup>-3</sup>                                   |
|        | PS2: $\gamma = 2$ | -38,866                                  | -42,030                                  | -10,102.10 <sup>-3</sup>                                  |

Tab. 4. Termodynamické parametre látky XIX v 0,2 mol/l NaBr

| T (K)  | PS                | $\Delta G^\circ$ (kJ.mol <sup>-1</sup> ) | $\Delta H^\circ$ (kJ.mol <sup>-1</sup> ) | $\Delta S^\circ$ (kJ.mol <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup> ) |
|--------|-------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 293,15 | PS1: $\gamma = 1$ | -18,645                                  | 1,261                                    | 6,790.10 <sup>-2</sup>                                    |
|        | PS2: $\gamma = 2$ | -37,290                                  | 2,522                                    | 13,580.10 <sup>-2</sup>                                   |
| 298,15 | PS1: $\gamma = 1$ | -18,978                                  | 0,458                                    | 6,519.10 <sup>-2</sup>                                    |
|        | PS2: $\gamma = 2$ | -37,956                                  | 0,916                                    | 13,038.10 <sup>-2</sup>                                   |
| 303,15 | PS1: $\gamma = 1$ | -19,297                                  | -0,400                                   | 6,233.10 <sup>-2</sup>                                    |
|        | PS2: $\gamma = 2$ | -38,594                                  | -0,800                                   | 12,466.10 <sup>-2</sup>                                   |
| 308,15 | PS1: $\gamma = 1$ | -19,601                                  | -1,317                                   | 5,933.10 <sup>-2</sup>                                    |
|        | PS2: $\gamma = 2$ | -39,202                                  | -2,634                                   | 11,866.10 <sup>-2</sup>                                   |
| 313,15 | PS1: $\gamma = 1$ | -19,890                                  | -2,294                                   | 5,619.10 <sup>-2</sup>                                    |
|        | PS2: $\gamma = 2$ | -39,780                                  | -4,588                                   | 11,238.10 <sup>-2</sup>                                   |

V našej predchádzajúcej práci <sup>8)</sup> sme predpokladali, že tento postupný pokles CMC je zapríčinený desolvatačným procesom prebiehajúcim na koncovej časti postranného reťazca. V minime CMC nastal zlom, po ktorom bol pozorovaný nárast CMC, čo je pravdepodobne spôsobené agregáciou uhľovodíkového reťazca a vytvorením micíel.

Z obrázku 4 vyplýva, že hodnoty CMC roztokov látok v 0,1 mol.l<sup>-1</sup> NaBr a 0,2 mol.l<sup>-1</sup> NaBr boli vyššie ako hodnoty CMC roztokov látok v destilovanej vode. Nepodporovanie micelizácie (oproti destilovanej vode) je pravdepodobne spôsobené relatívne väčším van der Waalovým polomerom aniónu Br<sup>-</sup>. Na druhej strane z dosiahnutých výsledkov súčasne vyplýva, že vyššia koncentrácia soli (0,2 mol.l<sup>-1</sup> NaBr v porovnaní s 0,1 mol.l<sup>-1</sup> NaBr) v roztoku podporuje formáciu micíel. Zovšeobecnením možno konštatovať, že prítomnosť Br<sup>-</sup> vo vyššej koncentrácii podporuje vznik micíel, takže pre tvorbu potenciálnych liekových foriem založených na roztokoch heptakaínu (injekcie, infúzie) by sa odporúčala nižšia koncentrácia roztoku NaBr alebo roztoku s NaCl.

V práci sme sa tiež zamerali na štúdium termodynamických parametrov micelizácie látky XIX vo vodných roztokoch 0,1 mol/l NaBr a 0,2 mol/l NaBr: Študovanými termodynamickými parametrami boli zmena štandardnej mólovej Gibbsovej energie ( $\Delta G^\circ$ ), entalpie ( $\Delta H^\circ$ ) a entropie ( $\Delta S^\circ$ ). Tieto parametre sme počítali podľa

modelu fázovej separácie (PS) komerčným programom Power Basic.

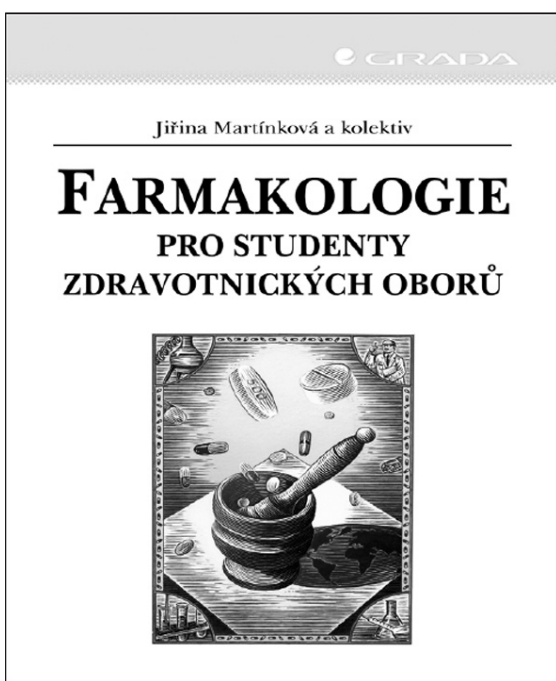
Z tabuliek 3 a 4 ilustrujúcich priebeh závislostí termodynamických parametrov od teploty vyplývajú nasledujúce závery: Hodnoty štandardnej mólovej Gibbsovej energie ( $\Delta G^\circ$ ) sú záporné a s teplotou klesajú len veľmi málo. Výraznejšie sú poklesy hodnôt štandardnej mólovej entalpie ( $\Delta H^\circ$ ). Z týchto výsledkov vyplýva, že micelizačný proces sa so zvyšujúcou teplotou stáva exotermickejším. K podobným záverom sme dospeli v predchádzajúcich prácach <sup>8, 10, 11)</sup>. Hodnoty štandardnej mólovej entropie ( $\Delta S^\circ$ ) klesajú so stúpajúcou teplotou.

Táto práca vznikla a je zahrnutá a do projektu VEGA č. 1/4291/07.

## LITERATÚRA

1. **Myers, D.:** Surfaces, interfaces, and colloids. Weinheim, Verlag Chemie, 1991.
2. **Atkins, P., de Paula, J.:** Atkins' Physical Chemistry, 7th Ed. Oxford: Oxford University Press, 2002.

3. **Andriamainty, F., Čižmárik, J.:** Farm. Obzor, 2004; 73, 100–102.
4. **Andriamainty, F., Čižmárik, J., Holíková, M.:** Sci. Pharm., 2004; 72, 221–225.
5. **Andriamainty, F., Čižmárik, J., Zúdorová, Z. et al.:** Pharmazie, 2007; 62, 77–78.
6. **Čižmárik, J., Borovanský, A., Švec, P.:** Acta Facult. Pharm., Univ. Comenianae 1976; 29, 53–76.
7. **Healy, T. W., Drummond, C. J., Grieser, F., Murray, B. S.:** Langmuir, 1990; 6, 506–508.
8. **Andriamainty, F., Čižmárik, J., Malík, I., Horvat, S.:** Čes. slov. Farm., 2008; 57, 119–125.
9. **Ščukin, E. D., Percov, A. V., Amelinová, E. A.:** Koloidní chemie. 1. vydání. Praha: Academia, 1990, 303–333.
10. **Andriamainty, F., Čižmárik, J.:** Pharmazie, 1999; 54, 629–630.
11. **Andriamainty, F., Čižmárik, J.:** Pharmazie, 58, 2003; 440–441.



## FARMAKOLOGIE – PRO STUDENTY ZDRAVOTNICKÝCH OBORŮ

*Jiřina Martínková a kol.*

Základní a dlouho očekávaná učebnice pro studenty zdravotnických oborů na lékařských a zdravotně sociálních fakultách i vyšších odborných školách. Text je doplněn mnoha grafy a praktickými příklady z praxe. Kniha obsahuje velké množství praktických poznatků, které potřebují členové interdisciplinárního zdravotnického týmu pro předepisování a podávání léků, sledování jejich účinků i edukaci pacienta.

Vydala Grada v roce 2007, šitá vazba, 380 s., cena 379 Kč, 599 Sk, ISBN 978-80-247-1356-4, kat. číslo 1845.

**Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: [cls@nts.cz](mailto:cls@nts.cz). Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.**