

PŮVODNÍ PRÁCE

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LIV – Číslo 1 – LEDEN 2005

ADSORPCIA LÁTKOK NA AKTÍVNE UHLIE 2. ČASŤ. BÁZICKÉ ESTERY KYSELINY FENYL- KARBÁMOVEJ S BETA-ADRENOLYTICKÝM ÚČINKOM

STANKOVIČOVÁ M., ZLEVSKÁ Z., BEZÁKOVÁ Ž., MOKRÝ P.¹, CSÖLLEI J.¹

Katedra farmaceutickej chémie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava
¹Ústav chemických liečiv Farmaceutickej fakulty Veterinárnej a farmaceutickej Univerzity, Brno

SÚHRN

Adsorpcia látok na aktívne uhlie 2. časť. Bázické estery kyseliny fenylkarbámovej s beta-adrenolytickým účinkom

Práca je zameraná na štúdium adsorpcie na aktívne uhlie vybraných látok zo skupiny derivátov aryloxyamínopropanolu s karbamátovou substitúciou na benzénovom jadre s beta-adrenolytickým účinkom (skupina A) a látok, derivátov [(arylkarbonyl)oxy]aminopropanolu s rovnakým, ale predpokladaným ultra-krátkym účinkom (skupina B), kde uvedený efekt vznikol náhradou fenoléterovej skupiny metabolicky nestabilnou esterovou funkčnou skupinou. Sleduje sa priebeh adsorpcie v prostredí tlmivého roztoku s hodnotou pH 7 v závislosti od času a od koncentrácie. Adsorpčná schopnosť látok je vyhodnotená podľa Freundlichovho a Langmuirovho modelu. Afinita látok skupiny A k adsorpčnému materiálu klesá s rastúcou hydrofilitou.

K l ú č o v é s l o v á: adsorpcia na aktívne uhlie – estery kyseliny fenylkarbámovej – beta-adrenolytiká – QSAR

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 23–28

SUMMARY

Adsorption of Substances on Active Charcoal Part 2: Basic Esters of Phenylcarbamic Acid with Beta-adrenolytic Effect

The paper is concerned with the study of adsorption on active charcoal in a set of selected substances from the group of aryloxyaminopropanol derivatives with carbamate substitution on the benzene ring with beta-adrenolytic effect (Group A) and a set of substances, derivatives of [(arylcarbonyl)oxy]aminopropanol with the identical, but assumed ultra-short effect (Group B), where the effect was produced by replacing the phenol ether group with a metabolically unstable ester functional group. The course of adsorption in buffer solution with pH 7 in dependence on time and concentration is examined. Adsorptivity of substances is evaluated according to Freundlich and Langmuir models. Affinity of substances of Group A to adsorption material decreases with increasing hydrophilicity.

K e y w o r d s: adsorption on active charcoal – esters of phenylcarbamic acid – beta-adrenolytic agents – QSAR

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 23–28

Má

Úvod

Štruktúry substituovaných derivátov kyseliny fenylkarbámovej (skupina A) sú uvedené v tabuľke 1. Látky boli zosyntetizované na katedre farmaceutickej chémie Farmaceutickej fakulty UK v Bratislave. Tieto látky majú predovšetkým β -adrenolytický efekt, kým relatívna

lokálne anestetická aktivita je nižšia ¹⁾. Študované bázické estery kyseliny fenylkarbámovej, skupina B – potenciálne blokátory beta-adrenergých receptorov s ultra-krátkym účinkom boli pripravené modifikáciou arylkarboxyaminopropanolov v aromatickej i v bázickej časti v Ústave chemických liečiv FaF VFU v Brne ²⁾. Prehľad a štruktúry študovaných látok skupiny B sú uvede-

né v tabuľke 2. Pripravené zlúčeniny boli podrobené biologickému hodnoteniu na beta-adrenolytickú a antiarytmickú aktivitu na Katedre farmakológie a toxikológie FaF UK v Bratislave ³⁾.

Cieľom tejto štúdie je sledovanie schopnosti adsorpcie na dva rozdielne adsorbenty – aktívne uhlie a oxid hlinitý, časový priebeh adsorpcie, závislosť množstva adsorbovanej látky od dĺžky acylového reťazca, resp. od jeho štruktúry a od koncentrácie roztoku adsorbovanej látky, látok skupiny A, výpočet Freundlichovej a Langmuirovej adsorpčnej izotermy. Následne štúdium kinetiky desorpcie látok z aktívneho uhlia.

Cieľom štúdia na látkach skupiny B je sledovanie schopnosti adsorpcie na aktívne uhlie, časový priebeh adsorpcie, závislosť množstva adsorbovanej látky od dĺžky alkoxykarbamoylového substituenta od koncentrácie roztoku adsorbovanej látky, výpočet Freundlichovej adsorpčnej izotermy.

POKUSNA ČASŤ

Študované látky, použité chemikálie a prístroje

Prehľad študovaných látok je uvedený v tabuľke 1 a v tabuľke 2. Boli pripravené vo forme hydrochloridov na Katedre farmaceutickej chémie FaF UK v Bratislave ¹⁾ a v Ústave che-

mických liečiv Veterinárnej a Farmaceutickej Univerzity v Brne ²⁾. Všetky použité chemikálie boli čistoty p.a., aktívne uhlie Darco® KB 100 mesh, povrch 1500 m²/g, objem 1,5 cm³/g, Aldrich Chemical Company, Nemecko, oxid hlinitý 90 pre chromatografiu podľa Brockmanna II–III, M_r = 101,96, Lachema Brno.

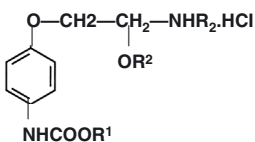
Stanovenie mólových absorpčných koeficientov

Návažok každej skúmanej látky v množstve 0,0010 g sme kvantitatívne preniesli do 10,0 ml odmerných baniek a doplnili fosforečnanovým tlmivým roztokom s hodnotou pH=7,0 po značku. Z takto pripraveného roztoku sme odobrali vždy 1,00 ml a doplnili fosforečnanovým tlmivým roztokom s hodnotou pH=7,0 na koncentráciu $c=5,5 \cdot 10^{-5}$; $2,8 \cdot 10^{-5}$; $1,85 \cdot 10^{-5}$; $1,09 \cdot 10^{-5}$; $9,2 \cdot 10^{-6}$ mol.⁻¹. Absorbanciu roztokov sme merali na spektrofotometri v UF oblasti ($\lambda=238$ nm, látky skupiny A a $\lambda=270$ nm, látky skupiny B) s použitím kompenzačnej kvapaliny (fosforečnanový tlmivý roztok s hodnotou pH=7,0) na prístroji Diode Array Spectrophotometer HP 8452 A. Hodnoty mólových absorpčných koeficientov pre jednotlivé skúmané látky sme vypočítali zo závislosti hodnôt absorbancie od molárnej koncentrácie roztokov podľa Lambert-Beerovho zákona.

Úprava aktívneho uhlia

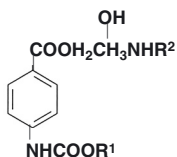
Pät gramov aktívneho uhlia sme trikrát vyprali horúcou destilovanou vodou (15 min sústavného pretrepávania s 250 ml vody), odfiltrovali a sušili v sušiarňi pri 110 °C dva dni. Upravené uhlie sme skladovali v exikátore.

Tab. 1. Prehľad študovaných látok skupiny A



Látka	R ¹	R ²	R ³	M _r	pA ₂
143	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	318,7	6,76
243	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	H	332,8	7,06
443	C ₄ H ₉	CH(CH ₃) ₂	H	360,8	7,62
843	CH ₂ -CH=CH ₂	CH(CH ₃) ₂	H	344,8	7,35
943	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	H	346,8	5,72
343 – Ac	C ₃ H ₇	CH(CH ₃) ₂	COCH ₃	389,8	6,74

Tab. 2. Prehľad študovaných látok skupiny B



Látka	R ¹	R ²	M _r	pA ₂ hodnoty		β ₁ /β ₂
				atria β ₁	trachea β ₂	
413	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	346,81	6,09	4,97	1,3
423	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	360,84	6,34	6,01	2,8
433	C ₃ H ₇	CH(CH ₃) ₂	374,87	6,41	4,44	9,3
443	C ₄ H ₉	CH(CH ₃) ₂	388,90	6,40	4,29	16,2
414	CH ₃	C(CH ₃) ₃	360,84	5,82	4,74	1,2
424	C ₂ H ₅	C(CH ₃) ₃	374,87	6,16	4,64	3,2
434	C ₃ H ₇	C(CH ₃) ₃	388,90	6,34	4,80	3,4
444	C ₄ H ₉	C(CH ₃) ₃	402,92	6,66	4,76	7,9

Experimentálne stanovenie potrebného množstva aktívneho uhlia

Množstvo 0,0020 g aktívneho uhlia, upravené vyššie uvedeným spôsobom, sme 15 min pretrepávali s 25,0 ml roztoku látky 443 v riedení $c=5,5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.l}^{-1}$ pri teplote 20 °C. Po odfiltrovaní aktívneho uhlia sme merali absorbcanciu roztoku. V nasledujúcich experimentoch sme použili takéto množstvo aktívneho uhlia pre látky skupiny A, zatiaľčo pre látky skupiny B sme týmto spôsobom stanovili potrebné množstvo 0,0005 g aktívneho uhlia na 25,0 ml roztoku.

Sledovanie časového priebehu adsorpcie

Množstvo 0,0010 g aktívneho uhlia s 50,0 ml roztoku skúmanej látky v tlmivom roztoku s hodnotou $\text{pH}=7,0$ s koncentráciou $c=5,5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.l}^{-1}$ so zistenou absorbcanciou sme pri teplote 20 °C pretrepávali 120 min v zábrusovej Erlenmayerovej banke, pričom v intervaloch 15; 30; 45; 60; 75; 90; 105 a 120 min sme odoberali vzorky v objeme 5,0 ml, prefiltrovali a zmerali absorbcanciu roztokov pri $\lambda=238 \text{ nm}$, resp. 270 nm s použitím kompenzačnej kvapaliny. Kompenzačnú kvapalinu sme pripravili pretrepávaním 50,0 ml fosforečnanového tlmivého roztoku s hodnotou $\text{pH}=7,0$ s 0,0010 g aktívneho uhlia po dobu 15 min a následne ju prefiltrovali. Z nameraných hodnôt absorbcancí sme vypočítali percento adsorbovanej látky.

Sledovanie priebehu adsorpcie v závislosti od koncentrácie roztoku látky

Z každej skúmanej látky sme pripravili roztoky so šiestimi rôznymi koncentraciami. Po 0,0005 g aktívneho uhlia sme kvantitatívne preniesli do šiestich zábrusových Erlenmayerových baniek k objemu 25,0 ml roztoku látok vo fosforečnanovom tlmivom roztoku. Zmes sme pretrepávali po dobu 90 min pri teplote 20 °C, potom prefiltrovali a odmerali absorbcanciu roztokov oproti kompenzačnej kvapaline, pripravenej rovnakým spôsobom bez skúmanej látky. Vyhodnotili sme závislosť naadsorbovaného množstva látky od koncentrácie.

Úprava oxidu hlinitého

Pät gramov oxidu hlinitého sme vysušili do konštantnej hmotnosti v sušiarňi pri teplote 150 °C, po vychladení sme ho uchovávali v exikátore.

Experimentálne stanovenie potrebného množstva oxidu hlinitého

Odvážili sme 0,0010; 0,0050; 0,0100; 0,0200; 0,0300 a 0,0500 g oxidu hlinitého, upraveného vyššie uvedeným spôsobom a vložili do Erlenmayerových baniek s 25,0 ml roztoku látky 143 v riedení $c=5,5 \cdot 10^{-5} \text{ mol.l}^{-1}$. Roztok sme 15 min pretrepávali pri teplote 20 °C a po odfiltrovaní oxidu hlinitého zmerali absorbcanciu. Najvýhodnejšie percento adsorpcie na adsorbent bolo pri jeho množstve 0,0200 g, preto sme v nasledujúcich experimentoch použili toto množstvo.

Sledovanie časového priebehu desorpcie

Z každej vzorky sme odvážili 0,0020 g, vložili do Erlenmayerovej banky s 25,0 ml tlmivého roztoku s hodnotou $\text{pH}=7,0$, zmerali absorbcanciu A_0 a následne pridali 0,0100 g aktívneho uhlia. Roztoky sme pretrepávali pri teplote 20 °C 60 min, prefiltrovali, zmerali absorbcanciu filtrátov, aktívne uhlie zachytené na filtračnom papieri sme vysušili do konštantnej hmotnosti v sušiarňi pri teplote 40 °C. Z vysušených vzoriek sme navážili 0,0020 mg, vložili do Erlenmayerových baniek, pridali 50 ml tlmivého roztoku s hodnotou $\text{pH}=7,0$ a pretrepávali 180 min pri teplote 20 °C. V 15 minútových intervaloch sme z každej vzor-

ky odoberali zodpovedajúce množstvo a zmerali absorbcanciu filtrátu.

Výpočty

Množstvo naviazanej látky na aktívne uhlie β v percentách sme vypočítali podľa vzorca:

$$\beta = \frac{100 \cdot c_v}{c_v + c_{eq}} \%, \quad [1]$$

kde c_v je koncentrácia naviazanej látky (mol.l^{-1}) a c_{eq} je rovnovážna koncentrácia nenaviazanej látky (mol.l^{-1}).

Koeficienty lineárnej regresie sme počítali metódou najmenších štvorcov:

$$y = a_0 + a_1 \cdot x. \quad [2]$$

Rovnako sme počítali koeficienty polynómu 2. stupňa:

$$y = a_0 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2. \quad [3]$$

VÝSLEDKY A DISKUSIA

Študované látky – skupina A

Elektrónové absorpčné spektrum látok skupiny A vo fosforečnanovom tlmivom roztoku s hodnotou $\text{pH}=7,0$ v UF oblasti (190–350 nm) vykazuje tri absorpčné maximum pri vlnových dĺžkach 202; 238 a 282 nm. Látka 343-Ac má dve absorpčné maximum pri vlnovej dĺžke 200 nm a 230 nm, čo spôsobuje štruktúrna odlišnosťou tohto derivátu od ostatných látok. Najvyššiu hodnotu mólového absorpčného koeficientu pri $\lambda=230 \text{ nm}$ má látka 343-Ac ($\epsilon=2037 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$). Hodnoty mólových absorpčných koeficientov pri $\lambda=238 \text{ nm}$ klesajú od izopropyl- ($\epsilon=1671 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), alyl- ($\epsilon=1357 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), až po etyl-derivát ($\epsilon=1070 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), kým metyl-derivát má hodnotu ϵ vyššiu ($\epsilon=1874 \text{ m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$).

Sledovaniu a vyhodnoteniu adsorpcie na aktívne uhlie predchádzala jeho úprava prepieraním v horúcej destilovanej vode prispôbeným postupom uvedeným v literatúre ⁴⁾ a aktivácia oxidu hlinitého vysušením. U všetkých látok sme zisťovali najprv potrebné množstvo adsorbentu a sledovali časový priebeh adsorpcie na aktívne uhlie. Ako vhodné množstvo adsorbentu sme zistili 0,0020 g aktívneho uhlia na 25 ml roztoku. Látky sa prakticky okamžite adsorbovali, pričom do 15 min sa vytvoril rovnovážny stav a nasledujúce výsledky meraní už len oscillovali okolo tejto hodnoty. V tabuľke 3 sú uvedené výsledné hodnoty štúdia adsorpcie študovaných látok na aktívne uhlie a oxid hlinitý. Z hodnôt β , ktoré vyjadrujú množstvo naadsorbovanej látky v percentách, vyplýva, že najlepšie sa na aktívne uhlie adsorboval acetyl-derivát 343-Ac, ktorý bol najlipofilnejší. Látky 843 a 943 s rovnakým počtom uhlíkov v postrannom substituentu na karbamátovej funkčnej skupine, ale s rozdielnou štruktúrou, sa adsorbovali rôzne, pričom izopropyl-derivát sa adsorboval menej ako alyl-derivát s násobnou väzbou.

Potvrdil sa predpoklad, že so stúpajúcou dĺžkou postranného reťazca, t.j. so stúpajúcou lipofilitou, narastala aj miera adsorpcie.

Rovnaké meranie sme pre porovnanie vykonali s iným adsorbentom – oxidom hliníťm. Tento adsorbent sa ukázal nevhodný pre adsorpciu látok takejto štruktúry. Adsorpcia prebiehala veľmi slabo, ak sa aj isté percento látky naadsorbovalo, veľmi rýchlo sa opäť desorbovalo a z nameraných výsledkov nebolo možné vyvodit' jednoznačný záver. Látky s rozvetveným acylovým reťazcom bez násobných väzieb sa prakticky neadsorbovali. Vyššia bola adsorpcia izopropyl-derivátu, pričom najviac sa adsorboval alyl-derivát. Najlipofilnejší acetylovaný derivát sa na oxid hliníť adsorboval najmenej.

Pri všetkých látkach sme sledovali priebeh adsorpcie v závislosti od koncentrácie roztokov, čo sme vyjadrili Freundlichovou a Langmuirovou adsorpčnou izotermou. Toto meranie sme robili len s aktívnym uhlím z dôvodu nedostatočnej adsorpčnej schopnosti oxidu hliníťho. Čas adsorpcie sa pohyboval medzi 60 a 105 min. Bola vyhodnotená závislosť log naadsorbovaného množstva látky od log koncentrácie roztoku a pomocou Freundlichovej adsorpčnej izotermy sme vypočítali hodnoty väzbových konštant. Rovnako sme hodnotili závislosť $1/m$ – naadsorbovaného množstva látky od $1/c$ – koncentrácie látky v roztoku a pomocou Langmuirovej adsorpčnej izotermy sme vypočítali hodnoty väzbových konštant. Z výsledkov vyplýva, že látky s najvyšším počtom uhlíkov sa dobre adsorbovali na aktívne uhlie aj z najzriedenejších roztokov. Všeobecne sa percento adsorpcie látok zvyšovalo so znižujúcou sa koncentráciou látky v skúmanom roztoku. Hodnota väzbovej konštanty látky podľa Freundlichovho modelu vzrastala so stúpajúcou lipofilitou, pričom však izopropyl-derivát mal hodnotu väzbovej konštanty podstatne nižšiu ako sme očakávali, a naopak alyl-derivát mal tento parameter vyšší ako ostatné deriváty. Rovnaké výsledky sme dosiahli aj pri použití Langmuirovho modelu. Štatisticky lepšie vyhovoval Freundlichov model pre látky 143; 243; 443; 843 a pre látky 946 a 343-Ac Langmuirov model. Tieto výsledky v tabuľke 3 poukazujú na možnosť použiť adsorpciu na aktívne uhlie ako pomerne spoľahlivý parameter lipofility. Miera lipofility bežne vyjadrovaná pomocou rozdeľovacieho koeficientu log P' má mimoriadny význam pre osud liečiva v organizme. Bolo preukázané ⁴⁾, že rozdeľovací koeficient veľmi dobre koreluje s biologickou aktivitou liečiv a je používaný ako primárny parameter v QSAR štúdiách. Stanovenie roz-

deľovacieho koeficienta je však niekedy problematické, napr. pri voľbe vhodnej rozpúšťadlovej sústavy, aby táto vystihla svojimi vlastnosťami systém vodnej a organickej biofázy, alebo problém obmedzenej rozpustnosti niektorých látok v hydrofilnej fáze a pod. Adsorpcia na aktívne uhlie vypovedá o miere lipofility a odstraňuje isté problémy, na ktoré možno naraziť pri stanovovaní log P' , môže sa teda použiť ako parameter lipofility u látok, pri ktorých sa experimentálny rozdeľovací koeficient nedal stanoviť.

Povrch aktívneho uhlia je hydrofóbny, ale tiež je mierne negatívne ionizovaný prítomnosťou malého množstva oxidov ⁴⁾. Takáto hydrofilno-lipofilná rovnováha povrchu uhlia môže simulovať vlastnosti povrchov proteínov a bunkových membrán. Mikropóry v aktívnom povrchu uhlia môžu byť podobné vo veľkosti mikropórom v povrchu proteínov. Výsledky štúdia adsorpcie na aktívne uhlie teda poskytujú aj isté meritko medzipovrchových hydrofilno-lipofilných interakcií, ktoré hrajú dôležitú úlohu v mnohých biologických procesoch, a tak sa môžu použiť ako vhodný nástroj štúdia biologickej aktivity liečiva.

V tejto práci sme sa tiež pokúsili o vyjadrenie rýchlosti desorpcie látky naviazanej na aktívne uhlie pomocou časovej závislosti. Vypočítali sme rýchlostnú konštantu 1. poriadku k_1 z lineárnej závislosti $\ln [A_0/(A_0-A_t)]$. Látky sa desorbovali z pripravených komplexov látka-aktívne uhlie, ktoré sme pripravili upraveným spôsobom podľa literatúry ⁵⁾. Predpokladali sme, že rýchlostná konštantu sa bude znižovať so stúpajúcou lipofilitou. Z tohto predpokladu sa vymykala látka 143, ktorá hoci bola najhydrofilnejšia z celej série, desorbovala sa veľmi pomaly. Najnižšiu rýchlostnú konštantu a najvyšší polčas desorpcie mala látka 443, pričom látka 343-Ac, ktorá z dôvodu substitúcie na voľnej OH-skupine v postrannom bázičkom reťazci acylova bola najlipofilnejšia, mala hodnotu rýchlostnej konštanty rovnako ako $t_{1/2}$ priemernú v porovnaní s celou skupinou látok. Dve látky, ktoré mali síce rovnaký počet uhlíkov v postrannom acylovom reťazci, ale odlišovali sa jeho štruktúrou, mali aj rozdielne hodnoty rýchlostných konštant a $t_{1/2}$. Alyl-derivát sa desorboval podstatne pomalšie ako izopropyl-derivát, čo vyplýva aj z porovnania väzbových konštant týchto derivátov. Tento fenomén – desorpcia beta-blokátorov z aktívneho uhlia bola predmetom štúdia práce ⁵⁾. Autori sledovali ako desorpciu *in vitro*, tak *in vivo*, pričom poukázali na možnosť modifikácie množstva, alebo vlastnosti komplexu liečivo –

Tab. 3. Výsledné hodnoty štúdia adsorpcie študovaných látok skupiny A na aktívne uhlie a oxid hliníť

Látka	β %	k Freundlich	k Langmuir	k (h ⁻¹)	$t_{1/2}$ (h)	β % (Al ₂ O ₃)
143	28,78	9,83	0,0121	0,454	1,5	0,868
243	33,42	36,13	0,0186	0,939	0,74	1,080
443	53,70	58,99	0,0470	0,392	1,80	0,880
843	44,50	125,80	0,1276	0,572	1,20	2,130
943	38,40	12,26	0,0035	0,866	0,80	4,020
343-Ac	60,06	89,97	0,0830	0,693	1,00	0,740

Tab. 4. Zhrnutie výsledkov stanovenia mólových absorpčných koeficientov a sledovania časovej závislosti adsorpcie sledovaných látok na aktívne uhlie

Látka	$\lambda=270$ nm ϵ ($\text{m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$)	priemerné % naviazania	% naviazania v 90 min	t_{max} (min)
413	2065	19,6	20,9	30
423	1769	24,1	25,3	75
433	1894	26,1	30,1	90
443	2489	30,4	30,9	60
414	1658	16,0	7,9	105
424	1543	27,4	25,7	120
434	1596	31,7	31,6	75
444	1882	31,8	32,4	105

aktívne uhlie, ktorý by sa v budúcnosti mohol využiť na vývoj novej liekovej formulácie s kontrolovaným uvoľňovaním liečiva do biofázy, aj v kombinácii s napr. mikroenkapsuláciou.

Študované látky – skupina B

Elektrónové absorpčné spektrá skúmaných látok skupiny B vo fosforečnanovom tlmivom roztoku s hodnotou $\text{pH}=7,0$ v UF oblasti (190–350 nm) vykazujú dve absorpčné maximá pri vlnových dĺžkach 200 a 270 nm. U všetkých látok sme stanovili mólový absorpčný koeficient z lineárnej závislosti hodnôt absorbancie od koncentrácie roztoku podľa Lambertovho-Beerovho zákona pri vlnovej dĺžke $\lambda=270$ nm. Pri derivátoch s rovnakým

Tab. 5. Sledovanie priebehu adsorpcie látok na aktívne uhlie v závislosti od koncentrácie roztokov

Látka	c pred adsorpciou ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) $\cdot 10^5$	c' po adsorpcii ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) $\cdot 10^5$	m ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) $\cdot 10^4$	β %	a_0	$\log m=f(\log c)$ a_1	
413	6,181	4,557	8,115	26,3	0,1118	0,7536	n = 4
	5,430	3,728	8,478	31,3			s = 0,0570
	4,682	3,124	7,794	33,3			r = 0,746
	4,319	3,130	5,944	27,5			F = 2,507
423	7,680	5,798	9,411	24,5	0,0550	0,7513	n = 4
	7,180	5,454	8,631	24,0			s = 0,0174
	5,724	4,257	7,333	25,6			r = 0,967
433	5,359	3,913	7,232	27,0	1,810	1,160	F = 28,72
	7,276	5,054	11,105	30,5			n = 5
	6,480	4,703	8,884	27,4			s = 0,0456
	6,166	4,603	7,814	25,3			r = 0,909
443	5,222	3,710	6,360	29,0	2,730	1,335	F = 14,32
	4,741	3,351	6,954	29,3			n = 4
	5,138	3,082	10,277	40,0			s = 0,0469
	4,783	3,043	8,696	36,5			r = 0,935
414	3,884	2,317	7,838	40,4	-0,401	0,6217	F = 14,00
	3,536	2,399	5,686	32,2			n = 4
	8,310	5,843	12,335	29,7			s = 0,0349
	7,630	5,631	9,995	26,2			r = 0,848
424	6,319	4,367	9,759	30,9	-0,596	0,5656	F = 5,141
	5,738	3,873	9,325	32,5			n = 4
	8,875	6,214	13,308	30,0			s = 0,0154
	8,133	5,766	11,834	29,1			r = 0,958
434	6,846	4,587	11,296	33,0	-0,260	0,6205	F = 22,38
	6,061	3,971	10,451	34,5			n = 4
	7,290	4,243	15,235	41,8			s = 0,0116
	6,877	4,062	14,077	40,9			r = 0,955
444	6,152	3,512	13,199	42,9	-0,521	0,5757	F = 20,69
	5,654	3,066	12,936	45,8			n = 3
	7,070	4,659	12,058	34,1			s = 0,0332
	6,283	4,959	5,801	21,1			r = 0,847
444	5,760	3,441	11,597	40,3			F = 2,541
	5,282	3,293	9,947	37,7			

Tab. 6. Väzbové konštanty k študovaných látok skupiny B

Látka	413	423	433	443	414	424	434	444
k	1,290	1,135	64,56	537,0	0,3970	0,2535	0,5495	0,3013

alkoxykarbamoylovým substituentom v polohe para bola hodnota mólového absorpčného koeficientu vyššia u N – izopropyl derivátov ako u N – terciárny butyl derivátov. Vo skupine N-izopropyl derivátov rovnako ako v skupine N-terciárny butyl derivátov narastala hodnota mólového absorpčného koeficientu so zvyšujúcim sa počtom atómov uhlíka v alkoxykarbamoylovom substituentu s výnimkou metyl derivátov, ktorých hodnoty boli vyššie.

Štúdiu a vyhodnoteniu adsorpcie látok predchádzala úprava aktívneho uhlia prepieraním v horúcej destilovanej vode. Pri všetkých látkach sme najprv sledovali časový priebeh adsorpcie na aktívne uhlie. Ako vhodné množstvo adsorbenta sme zistili 0,0005 g aktívneho uhlia na 25 ml roztoku. V súlade s predpokladom narastala aj schopnosť adsorpcie na aktívne uhlie s narastajúcim počtom atómov uhlíka v alkoxykarbamoylovom reťazci, a s tým súvisiacou mierou lipofility. Látky sa na adsorbent adsorbovali tak, že rovnovážny stav sa vytvoril v priebehu 15 min a nasledujúce výsledky meraní už len oscillovali okolo tejto hodnoty. Výsledky stanovenia mólových absorpčných koeficientov a adsorpcie látok na aktívne uhlie – priemerné % naviazania, % naviazania v 90. min a doba, pri ktorej sa dosiahlo maximálne % naviazanej látky zistené pri sledovaní časovej závislosti sú zhrnuté v tabuľke 4. Pri látke 414 sme v priebehu tohto procesu pozorovali väčšie výkyvy v naviazanom množstve látky.

Pri všetkých látkach sme sledovali priebeh adsorpcie v závislosti od koncentrácie roztokov, čo sme vyjadrili Freundlichovou adsorpčnou izotermou. Čas adsorpcie pre všetky látky 90 min sme zvolili ako kompromis, pretože čas maximálnej adsorpcie sa pohyboval medzi 30 min a 120 min. Po 120 min sme už počítali s prípadným rozkladom látok. Výsledky sú uvedené v tabuľke 5.

Hodnoty koncentrácie látok c a c_0 sú koncentrácie pred adsorpciou a po adsorpcii. Hodnota m je prepočítané naadsorbované množstvo látky na 1 g adsorbentu a 1000 ml roztoku. Hodnota β je naadsorbované množstvo látky z roztoku v percentách. Hodnota koeficienta a_0 predstavuje $\log k$ a hodnota koeficienta a_1 hodnotu $1/n$. Z výsledkov vyplýva, že látky s najvyšším počtom uhlíkov sa dobre adsorbovali aj z najzriedenejších roztokov. Všeobecne percento adsorpcie buď oscillovalo okolo jednej hodnoty, alebo sa so znižujúcou koncentráciou roztokov zvyšovalo. Z vyhodnotenej závislosti naadsorbovaného množstva od koncentrácie, $\log m=f(\log c)$, sme vypočítali hodnoty väzbových konštánt. Hodnoty väzbových konštánt sú uvedené v tabuľke 6.

Z vyhodnotenia závislosti väzbovej konštanty k od počtu atómov uhlíka v postrannom reťazci na aromatickom jadre vyplýva, že pri N-izopropyl derivátoch sa uvedená závislosť dá vyhodnotiť ako polynóm 2. stupňa. Koeficienty tejto funkcie sú nasledovné: $n=4$; $s=0,5916$; $r=0,966$; $F=6,942$; $a_0=-0,074$; $a_1=-0,2582$; $a_2=0,2439$. Hodnoty k týchto látok sú vyššie ako pri N-terciárny butyl derivátoch a so zväčšujúcou sa molekulou rastú. Pri N-terciárny butyl derivátoch sa táto závislosť nedala vyhodnotiť.

Z analýzy vzťahu medzi beta-adrenolytickým účinkom študovaných látok, N-izopropyl derivátov, aj N-terciárny butyl derivátov, a ich schopnosťou viazať sa na aktívne uhlie (β %), môžeme konštatovať, že antagonistický účinok látok na adrenergické účinky izoprenalínu na átrium (hodnoty pA_2) koreluje s hodnotami β %. Koeficienty polynómu 2. stupňa pre látky 413 až 443 sú nasledovné: $n=4$; $s=0,01001$; $r=0,999$; $F=335,8$; $a_0=2,83$; $a_1=0,255$; $a_2=-0,0045$. Pre látky 414 až 444 majú koeficienty tieto hodnoty: $n=4$; $s=0,1886$; $r=0,951$; $F=4,687$; $a_0=6,04$; $a_1=-0,401$; $a_2=0,0017$. Pre celý súbor látok skupiny B platí: $n=8$; $s=0,1113$; $r=0,928$; $F=15,447$; $a_0=5,77$; $a_1=0,001503$; $a_2=-0,000657$. Do výpočtu sme použili hodnoty adsorpcie látok na aktívne uhlie po 90 min. trvania experimentu.

Vďaka za technickú spoluprácu patrí E. Klinčokové.

Práca vznikla za podpory Grantovej agentúry VEGA MŠ SR, grant č. 1/8212/01.

LITERATÚRA

1. **Bachratá, M., Csöllei, J., Blešová, M. et al.:** Čes. slov. Farm., 1987; 36, 162-167.
2. **Mokřý, P., Csöllei, J., Račanská, E. et al.:** Sborník příspěvků 30. Konference syntéza a analýza léčiv. Brno, 2001, s. 87.
3. **Mokřý, P., Csöllei, J., Račanská, E. et al.:** Sborník příspěvků 54. Sjezdu chemických společností. Brno, 2002. Chem. Listy, 2002; 96, 397-422, 407.
4. **Abe, I., Kamaya, H., Ueda, I.:** J. Pharm. Sci., 1988; 77, 166-168.
5. **Roivas, L., Neuvonen, P. J.:** Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1994; 16, 367-372.

Došlo 31. 10. 2003.

Přijato ke zveřejnění 30. 1. 2004.

doc. RNDr. Mária Stankovičová, CSc.
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
e-mail: stankovicm@fpharm.uniba.sk