

# Štúdium lokálnych anestetík – časť 193\*

## Štúdium vplyvu teploty a prídavku soli na micelizáciu heptakáiniumperchlorátu vo vodnom prostredí

GALIŠINOVÁ J., ČIŽMÁRIK J., ANDRIAMAINTY F., MALÍK I.

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra farmaceutickej chémie

Došlo 21. října 2010 / Přijato 20. listopadu 2010

### SÚHRN

#### Štúdium lokálnych anestetík – časť 193

#### Štúdium vplyvu teploty a prídavku soli na micelizáciu heptakáiniumperchlorátu vo vodnom prostredí

Kritická micelová koncentrácia heptakáiniumperchlorátu vo vodnom prostredí chloridu sodného s rôznou koncentráciou bola stanovená spektrofotometrickou metódou v UV oblasti spektra v teplotnom intervale  $t = 5\text{--}35\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pri  $\text{pH} \approx 4,5\text{--}5,0$ . Závislosť  $\ln(cmc)$  od teploty mala tvar „U“ („U-shaped“). Hodnoty  $cmc$  s teplotou najprv klesajú po určité minimum a potom rastú. Sledoval sa vplyv prídavku NaCl na kritickú micelovú koncentráciu. Tá so zvyšujúcou sa koncentráciou vodného roztoku NaCl rastie po 0,3 mol/l a potom začne klesať. Zároveň sa sledoval vplyv chloristanového oproti chloridovému aniónu na kritickú micelovú koncentráciu.

**Kľúčové slová:** lokálne anestetiká – heptakáiniumperchlorát – chlorid sodný – kritická micelová koncentrácia – micelizácia – spektrofotometria

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 272–276

### SUMMARY

#### Study of local anesthetics. Part 193.

#### Study of temperature and salt-induced micellization of heptacainium perchlorate in aqueous solution

The critical micellar concentration of heptacainium perchlorate in aqueous NaCl solutions with different concentrations was determined by the spectrophotometric method in the UV region of the spectrum at the temperature range of  $t = 5\text{--}35\text{ }^{\circ}\text{C}$  and  $\text{pH} \approx 4.5\text{--}5.0$ . The dependence of  $cmc$  on temperature  $T$  turned out to be of U-shaped. The  $cmc$  decreases to a certain minimum and then increases with the temperature. The influence of sodium chloride on the critical micellar concentration was studied. A gentle increase in  $cmc$  is seen for increasing concentration of aqueous NaCl solution (up to 0.3 mol/l), but vice versa a rapid decrease in  $cmc$  is observed from 0.4 mol/l concentration of NaCl solution. The influence of perchlorate against the chloride ion on the critical micellar concentration was also studied.

**Key words:** local anaesthetics – heptacainium perchlorate – sodium chloride – critical micellar concentration – micellization – spectrophotometry

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 272–276

Má

\*Časť 192. Čes. slov. Farm., 2010; 59, 277–279.

#### Adresa pre korešpondenciu:

PharmDr. Jana Gališinová  
Katedra farmaceutickej chémie FaF UK  
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika  
e-mail: jana.galisinova@gmail.com

## Úvod

Dôležitou vlastnosťou amfifilných molekúl je ich spontánna asociácia v roztoku, tvorba micíel, vezikúl, membrán. Tento proces hrá dôležitú úlohu v mnohých systémoch – od biologických až po technické aplikácie. Rovnako ako tvorba priestorovej štruktúry bielkovín či nukleových kyselín je aj tento proces asociácie riadený hydrofóbnymi a inými typmi interakcií, ako sú napríklad nekovalentné „solute-solute“ a „solute-solvent“ interakcie<sup>1)</sup>.

Micelizáciu vodných roztokov iónových tenzidov okrem hydrofóbných interakcií značne ovplyvňujú aj elektrostatické interakcie medzi ionizovanými hlavičkami tenzidu v miciele a ich interakcie s okolitými protiiónmi a molekulami vody.

V rámci výskumu a vývoja liečiv zo skupiny bázických esterov fenylnkarbamových kyselín sa v poslednej dobe kladie dôraz na štúdium vlastností micelových roztokov týchto iónových tenzidov a štúdium vplyvu rôznych faktorov na proces micelizácie. Predmetom štúdia je vplyv teploty, prídavku aditív (organických aj anorganických) či vplyv samotnej štruktúry liečiva na kritickú micelovú koncentráciu a na ďalšie parametre, akými sú  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  a  $\Delta S^\circ$ .

V predkladanej práci sme sa preto zamerali na štúdium vplyvu teploty a prídavku NaCl rôznych koncentrácií na micelizáciu heptakaíniumperchlorátu vo vodnom prostredí a jeho porovnanie s heptakaíniumchloridom.

## POKUSNÁ ČASŤ

### Študované látky a prístroje

Študovanou látkou bolo lokálne anestetikum heptakaíniumperchlorát, chemicky *N*-[2-(2-heptyloxyfenylkarbamoyloxy)-etyl]-piperidíniumperchlorát, ktorý bol pripravený na Katedre farmaceutickej chémie FaF UK v Bratislave.

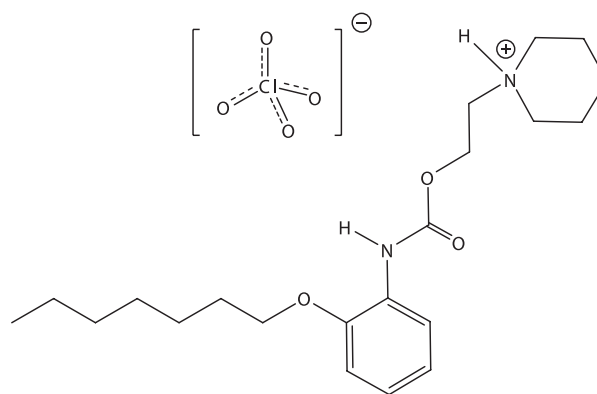
### Prístroje

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 Prüfgeräte-Werk Medingen/Sity/, Nemecko).

### Pracovný postup

Zásobný roztok 1,0 mol/l sme pripravili rozpúšťaním heptakaíniumperchlorátu vo vodnom roztoku chloridu sodného pri izbovej teplote.

Z tohto zásobného roztoku sme pripravili série roztokov s klesajúcou koncentráciou riedením 0,1 mol/l, 0,2 mol/l, 0,3 mol/l, 0,4 mol/l a 1 mol/l roztokov chloridu sodného.

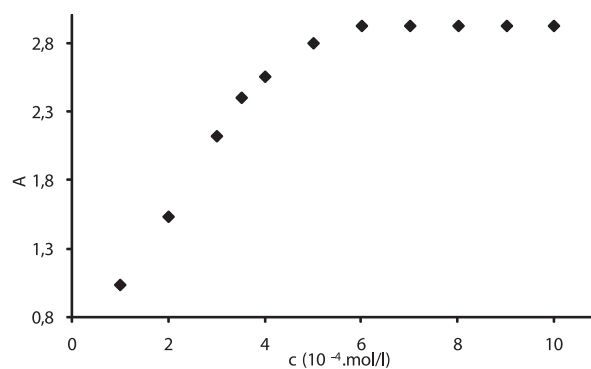


Obr. 1. Heptakaíniumperchlorát

Pri každej koncentrácii sme pri teplotách 5 °C, 10 °C, 15 °C, 20 °C, 25 °C, 30 °C a 35 °C merali absorbanciu jednotlivých roztokov pri  $\lambda_{\max} = 234$  nm oproti zodpovedajúcemu porovnávaciemu roztoku (príslušný roztok chloridu sodného).

## VÝSLEDKY A DISKUSIA

V práci sme sledovali priebeh závislosti absorbancie (*A*) od koncentrácie (*c*) heptakaíniumperchlorátu vo vodných roztokoch chloridu sodného s koncentraciami 0,1 mol/l, 0,2 mol/l, 0,3 mol/l, 0,4 mol/l a 1 mol/l v teplotnom intervale 5 °C až 35 °C pri pH  $\approx$  4,5–5,0. Absorbancie boli merané pri vlnovej dĺžke  $\lambda_{\max} = 234$  nm v ultrafialovej oblasti spektra oproti zodpovedajúcemu porovnávaciemu roztoku.



Obr. 2. Závislosť absorbancie *A* od koncentrácie *c* (mol/l) v 0,1 mol/l roztoku NaCl pri teplote 15 °C

Pre ilustráciu uvádzame závislosť absorbancie (*A*) od koncentrácie (*c*) pre heptakaíniumperchlorát pri teplote 15 °C vo vodných roztokoch chloridu sodného s koncentráciou 0,1 mol/l (obr. 2). Závislosť  $A = f(c)$  má rovnaký priebeh pri meraných roztokoch aj pri ďalších teplotách.

Tab. 1. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 0,1 mol/l roztoku NaCl

T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	4,80	-7,64
283,15	4,64	-7,67
288,15	4,45	-7,72
293,15	4,46	-7,72
298,15	4,49	-7,71
303,15	4,62	-7,68
308,15	4,92	-7,62

Tab. 2. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 0,2 mol/l roztoku NaCl

T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	5,05	-7,59
283,15	4,85	-7,63
288,15	4,72	-7,66
293,15	4,62	-7,68
298,15	4,69	-7,66
303,15	4,86	-7,63
308,15	5,13	-7,57

Tab. 3. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 0,3 mol/l roztoku NaCl

T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	5,34	-7,53
283,15	5,14	-7,57
288,15	5,04	-7,59
293,15	4,90	-7,62
298,15	4,95	-7,61
303,15	5,06	-7,59
308,15	5,45	-7,51

Tab. 4. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 0,4 mol/l roztoku NaCl

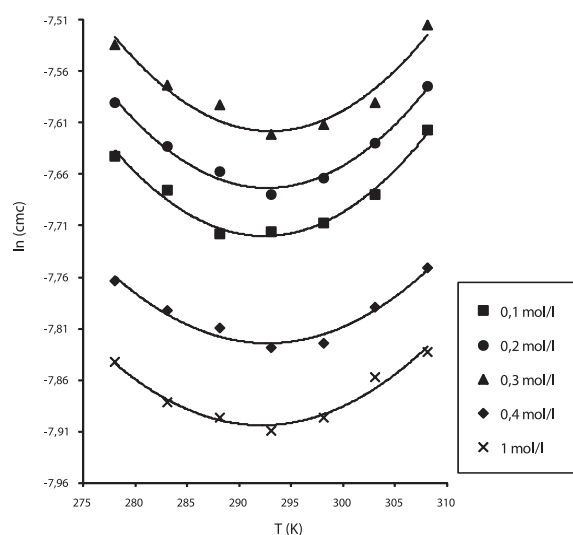
T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	4,25	-7,76
283,15	4,13	-7,79
288,15	4,06	-7,81
293,15	3,98	-7,83
298,15	4,00	-7,82
303,15	4,14	-7,79
308,15	4,30	-7,75

Tab. 5. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 1 mol/l roztoku NaCl

T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	3,93	-7,84
283,15	3,78	-7,88
288,15	3,72	-7,90
293,15	3,67	-7,91
298,15	3,72	-7,90
303,15	3,87	-7,86
308,15	3,96	-7,83

Tab. 6. Hodnoty  $c_{cmc}^*$  a  $T^*$  pre heptakáiniumperchlorát v jednotlivých roztokoch chloridu sodného

c roztokov NaCl (mol/l)	$c_{cmc}^*$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$T^*$ (K)
0,1	4,44	292,39
0,2	4,65	292,70
0,3	4,92	293,00
0,4	4,00	292,70
1	3,69	292,39

Obr. 3. Závislosť  $\ln (cmc)$  od  $T$  (K) pri rôznych koncentráciách roztokov NaCl študovanej látky

Hodnotu  $cmc$  sme určili ako priesečník dvoch extrapolovaných kriviek, ktoré interpretovali závislosť absorbancie ( $A$ ) ako funkciu koncentrácie ( $c$ )<sup>2</sup>. Na extrapoláciu kriviek sme použili komerčný program Origin Pro. Zistili sme, že hodnoty  $cmc$  sa pohybovali v rozmedzí od  $3,67 \cdot 10^{-4}$  mol/l do  $5,45 \cdot 10^{-4}$  mol/l.

Hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  v závislosti od  $T$  sú zaznamenané v tabuľkách 1 až 5. Priebeh závislosti  $\ln (cmc)$  od teploty  $T$  pri rozličných koncentráciách roztokov NaCl znázorňuje obrázok 3. Táto závislosť má tvar „U“ („U-shaped“). Hodnoty boli fitované polynómom druhého stupňa.

Polynomicke rovnice ( $y = \ln (cmc) = A + B \cdot x + C \cdot x^2$ ) a koeficienty determinácie ( $R^2$ ) látky heptakáiniumperchlorát v 0,1 mol/l až 1 mol/l vodnom roztoku chloridu sodného boli nasledovné:

$$y = 26,885 - 0,237 x + 0,0004 x^2; R^2 = 0,97$$

(0,1 mol/l roztok NaCl)

$$y = 27,277 - 0,239 x + 0,0004 x^2; R^2 = 0,98$$

(0,2 mol/l roztok NaCl)

$$y = 27,471 - 0,239 x + 0,0004 x^2; R^2 = 0,93$$

(0,3 mol/l roztok NaCl)

$$y = 18,384 - 0,179 x + 0,0003 x^2; R^2 = 0,96$$

(0,4 mol/l roztok NaCl)

$$y = 18,068 - 0,178 x + 0,0003 x^2; R^2 = 0,96$$

(1,0 mol/l roztok NaCl)

Pre ilustráciu závislosti kritickej micelovej koncentrácie od koncentrácie roztokov chloridu sodného sme zostrojili graf (obr. 4), ktorý znázorňuje túto závislosť pri teplotách 278,15 K a 283,15 K. Rovnaký priebeh závislosti bol pozorovaný aj pri ďalších meraných teplotách.

Hodnota *cmc*, resp.  $\ln(\text{cmc})$  s teplotou klesala po určitú teplotu  $T^*$  a potom *cmc* stúpala (tab. 6). Predpokladáme, že tento postupný pokles *cmc* je zapríčinený desolvatačným procesom prebiehajúcim na koncovej časti postranného reťazca. V minime *cmc* ( $c_{cmc}^*$ ) nastal zlom, po ktorom bol pozorovaný nárast *cmc*, čo je pravdepodobne spôsobené agregáciou uhľovodíkového reťazca a vytvorením micel <sup>3)</sup>.

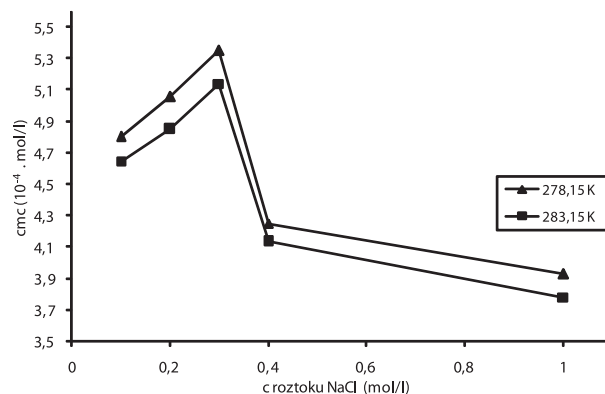
Okrem vplyvu teploty sme v práci sledovali aj vplyv chloridu sodného ako elektrolytového prídavku na kritickú micelovú koncentráciu. Prídavok soli, ktorý s tenzidom nereaguje, podporuje micelizáciu a znižuje *cmc* hlavne iónových tenzidov <sup>4)</sup>. Vysvetľuje sa to vplyvom iónovej sily a tiež väzbou protiiónov na iónovú skupinu tenzidu <sup>5)</sup>. Túto skutočnosť potvrdzujú viaceré štúdie <sup>6-11)</sup>. Výsledkom je, že *cmc* heptakaíniumperchlorátu pri všetkých koncentráciách vodného roztoku NaCl (tab. 1 až 5) bola nižšia v porovnaní s *cmc* heptakaíniumperchlorátu vo vodnom prostredí (*cmc* sa pohybovala v rozmedzí  $4,90 \cdot 10^{-4}$  mol/l až  $5,55 \cdot 10^{-4}$  mol/l) <sup>12)</sup>, teda chlorid sodný ako elektrolytový prídavok podporuje micelizáciu.

Hájková <sup>12)</sup> sledovala vplyv chloristanového aniónu na kritickú micelovú koncentráciu, kde porovnávala hodnoty *cmc* heptakaíniumperchlorátu s hodnotami *cmc* heptakaíniumchloridu vo vodnom prostredí <sup>13)</sup>.

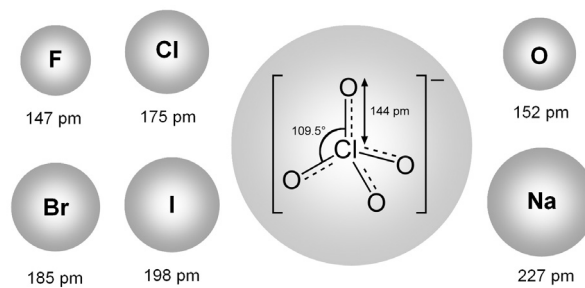
Výsledkom bolo, že anión  $\text{ClO}_4^-$  oproti  $\text{Cl}^-$  posúva hodnoty kritickej micelovej koncentrácie k vyšším hodnotám. Z toho vyplýva, že anión  $\text{ClO}_4^-$  nepodporuje micelizáciu. Aj v našej práci sme dospeli k rovnakému záveru. Tento dej je pravdepodobne spôsobený relatívne väčším van der Waalsovým polomerom chloristanového aniónu oproti chloridovému aniónu.

Vplyv rôznych van der Waalsových polomerov protiiónov na proces micelizácie iónových tenzidov sa skúmal aj v ďalších prácach. Andriamainty a kolektív <sup>14)</sup> sa zamerali na vplyv NaBr na *cmc* heptakaíniumchloridu. Hodnoty *cmc* roztokov látok v 0,1 mol/l NaBr a 0,2 mol/l NaBr boli vyššie ako hodnoty *cmc* roztokov látok v destilovanej vode <sup>13)</sup>. Nepodporovanie micelizácie (oproti destilovanej vode) bolo pravdepodobne spôsobené relatívne väčším van der Waalsovým polomerom bromidového aniónu oproti chloridovému <sup>6, 8, 9)</sup> či fluoridovému aniónu <sup>7, 10, 11)</sup>, ktoré naopak micelizáciu podporujú (obr. 5).

Ďalej sme v našej práci študovali vzájomný vplyv



Obr. 4. Závislosť *cmc* (mol/l) od koncentrácie roztoku NaCl pri teplote 278,15 a 283,15 K



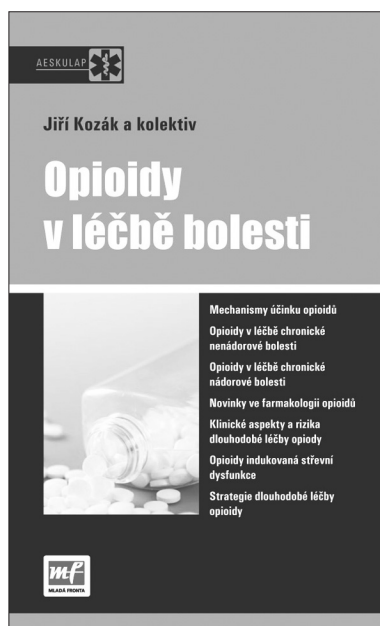
Obr. 5. Schematický náčrt iónov s ich van der Waalsovými polomerami <sup>15)</sup>

chloristanového aniónu a prídavku chloridu sodného na kritickú micelovú koncentráciu. Výsledkom bolo, že *cmc* heptakaíniumperchlorátu stúpala od koncentrácie 0,1 mol/l po 0,3 mol/l roztoku NaCl a potom prudko klesala po koncentráciu 1 mol/l. Pravdepodobne nižšie koncentrácie NaCl menej podporujú tvorbu micel ako vyššie koncentrácie. Predpokladáme, že chloristanový anión svojou veľkosťou bráni prenikaniu chloridových iónov k polárnym hlavičkám tenzidu, čím by sa znížila sila repulzie medzi nimi, a tým by sa podporila tvorba micel.  $\text{Cl}^-$  ióny vo vyššej koncentrácii (0,4–1 mol/l) podporujú vznik micel. Avšak pri vysokých koncentráciách chloridu sodného (2 mol/l a vyššie) dochádza k vysolovaniu tenzidu.

## LITERATÚRA

1. **Tanford, C.:** The Hydrophobic Effect. New York: Wiley 1980.
2. **Ščukin, E. D., Percov, A. V., Amelinová, E. A.:** Koloidní chemie. 1. vyd. Praha: Academia 1990; 303–333.
3. **Chen, L.-J., Lin, S.-Y., Huang, C.-C.:** J. Phys. Chem., 1998; 102, 4350–4356.

4. **Chalabala, M. a kol.:** Technologie léků. Praha: Galén 1997; 66–261.
5. **Gaillon, L., Lelievre, J., Mayfree, A., Gabouriant, R.:** C. R. Acad. Sci. Paris, 1995; 320, 607.
6. **Andriamainty, F., Čižmárik, J., Marišćáková, Z.:** Čes. slov. Farm., 2002; 51, 154–156.
7. **Andriamainty, F., Čižmárik, J., Malík, I.:** Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae 2009; 56, 31–38.
8. **Andriamainty, F., Čižmárik, J.:** Farm. Obzor, 2004; 73, 100–102.
9. **Arbetová, R.:** Diplomová práce, FaF UK, Bratislava 2006.
10. **Krammer, M.:** Diplomová práce, FaF UK, Bratislava 2008.
11. **Mikle, M.:** Diplomová práce, FaF UK, Bratislava 2008.
12. **Hájková, K.:** Diplomová práce, FaF UK, Bratislava 2009.
13. **Andriamainty, F., Čižmárik, J.:** Pharmazie, 2003; 58, 440–441.
14. **Andriamainty, F., Čižmárik, J., Malík, I.:** Čes. slov. Farm., 2008; 57, 260–264.
15. **Perchlorate Testing.** Columbia Analytical Services. <http://www.caslab.com/Perchlorate-Testing/> (2010).



## OPIOIDY V LÉČBĚ BOLESTI

MUDr. Jiří Kozák, Ph.D. a kolektiv

**Edice Aeskulap**  
**Divize Medical Services, Mladá fronta, a.s.**

Předkládaná publikace našich předních specialistů v oboru algeziologie si nečiní nárok na vyčerpávající informace o celé problematice, poukazuje spíše na aktuální trendy a zásady v léčbě opioidy. Neopomíjí ani nejnovější preparáty z této lékové skupiny, které přicházejí na trh. Zdůrazněn je značný posun v chápání farmakoterapie opioidy oproti předchozímu období, kdy lékaři mohli předepsat pouze 2–3 druhy „depotních“ opioidů, čímž byly jejich možnosti značně omezené. V současné době je k dispozici škála opioidních preparátů typu SR, na trhu se konečně objevují takřka ideální přípravky na průlomovou bolest typu fentanyl citrát. Přicházejí i nové preparáty, které dokážou potlačit nejobávanější komplikaci u dlouhodobé léčby opioidy – zácpu. Samostatné kapitoly jsou věnovány léčbě chronické bolesti nádorového i nenádorového původu.

ISBN 978-80-204-2122-7, formát atypický A 5, 110 x 180 mm, 120 stran, barevně, vazba brožovaná, doporučená cena 170 Kč, kategorie – *Medicína, specializace – Anesteziologie a resuscitace, Chirurgie, Farmakologie, Gerontologie a geriatric, Gynekologie a porodnictví, Neurologie, Onkologie, ORL, Ortopedie, Revmatologie, Rehabilitace, Urgentní medicína, Urologie, Ostatní*

**Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli**