

# Štúdium lokálnych anestetík – časť 195\*

## Štúdium micelizácie pentakaíniumchloridu v metanolových a etanolových roztokoch

JANA GALIŠINOVÁ, JOZEF ČIŽMÁRIK, FILS ANDRIAMAINTY, IVAN MALÍK  
Univerzita Komenského Bratislava, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie

Došlo 20. června 2011 / Prijato 15. srpna 2011

### SÚHRN

#### Štúdium lokálnych anestetík – časť 195

#### Štúdium micelizácie pentakaíniumchloridu v metanolových a etanolových roztokoch

Kritická micelová koncentrácia pentakaíniumchloridu v metanolových a etanolových roztokoch s rôznou koncentráciou bola stanovená spektrofotometrickou metódou v UV oblasti spektra v teplotnom intervale  $T = 278,15\text{--}308,15\text{ K}$  a pri  $\text{pH} \approx 4,5\text{--}5,0$ . Závislosť  $\ln(cmc)$  od teploty mala tvar „U“ („U-shaped“). Sledoval sa vplyv prídavku n-alkanolov – metanolu a etanolu na kritickú micelovú koncentráciu. Hodnoty  $cmc$  ukazujú, že micely sa ľahšie tvoria v prostredí metanolu ako v etanolovom roztoku. Zároveň sa sledoval vplyv koncentrácií jednotlivých alkoholových roztokov na  $cmc$ . Pri stúpajúcej koncentrácii alkoholu  $cmc$  po určitú hodnotu stúpa, potom klesá.

**KLúčové slová:** lokálne anestetiká – pentakaíniumchlorid – etanol – metanol – kritická micelová koncentrácia – micelizácia – spektrofotometria

Čes. slov. Farm., 2011; 60, 290–295

### SUMMARY

#### Study of local anesthetics – Part 195

#### Study of micellization of pentacainium chloride in methanol and ethanol solutions

The critical micellar concentrations of pentacainium chloride in methanol and ethanol solutions with different concentrations were determined by the spectrophotometric method in the UV region of the spectrum at the temperature range of  $T = 278.15\text{--}308.15\text{ K}$  and  $\text{pH} \approx 4.5\text{--}5.0$ . The dependence of  $cmc$  on temperature  $T$  turned out to be U-shaped. The influence of the n-alkanols, methanol and ethanol, on the critical micellar concentration was studied. The  $cmc$  values show that micelle formation occurred more easily in methanol than in ethanol solutions. Simultaneously the influence of various concentrations of alcohols was studied. The critical micellar concentration rises with an increasing concentration of alcohol up to some value, then  $cmc$  decreases.

**Key words:** local anaesthetics – pentacainium chloride – ethanol – methanol – critical micellar concentration – micellization – spectrophotometry

Čes. slov. Farm., 2011; 60, 290–295

Má

\*Časť 194: Čes. slov. Farm. 2011; 60, 79–83.

#### Adresa pro korespondenci:

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

## Úvod

V ostatnom čase je predmetom rozsiahleho štúdia vplyv prítomnosti aditív na kritickú micelovú koncentráciu tenzidov. Zvýšená pozornosť sa venuje štúdiu solubilizácie alebo inkorporácie neutrálnych molekúl do miciel v ich vodných roztokoch. Jedným z najviac študovaných solubilizátorov sú alkoholy, ktoré hrajú dôležitú úlohu pri príprave mikroemulzií. Je všeobecne známe, že alkohol sa viaže k miciele v jej povrchovej oblasti, čo vedie k trom hlavným efektom<sup>1-3</sup>: 1. Molekuly alkoholu sa vsúvajú medzi povrchové iónové hlavíčky tenzidu, čím znižujú povrch miciel a zvyšujú ionizáciu. Tento efekt úzko súvisí so zmenou veľkosti a tvaru miciel. 2. Dielektrická konštanta na micelovom rozhraní pravdepodobne klesá v dôsledku náhrady molekúl vody za molekuly alkoholu na rozhraní. 3. Usporiadanie molekúl sa v oblasti rozhrania miciel mení.

Prídavok etanolu alebo iného málo polárneho rozpúšťadla do vodného roztoku zvyšuje rozpustnosť tenzidu, ale súčasne potláča ich micelizáciu, takže *cmc* v konečnom dôsledku stúpa<sup>4</sup>.

Prítomnosť alkoholu s rôzne dlhým reťazcom má rozdielny vplyv na formovanie miciel. Akhter uvádza, že so vzrastajúcim počtom atómov uhlíka v alkohole *cmc* klesá. Výnimku tvorí etanol a metanol, kde vzostup *cmc* je dôsledkom sily solvatácie. Prídavok týchto dvoch alkoholov narúša štruktúru solvatovanej vrstvy micely (solvatovanej vody na povrchu), alebo prednostne solvatuje molekuly rozpustenej látky<sup>1-3</sup>.

V predkladanej práci sme sa zamerali na štúdium vplyvu prídavku n-alkanolu (metanolu, etanolu) a vplyvu rôznych koncentrácií jednotlivých alkoholov na micelizáciu lokálneho anestetika pentakaíniumchloridu.

Kritická micelová koncentrácia, *cmc*, bola stanovená spektrofotometrickou metódou v UV oblasti spektra v teplotnom intervale  $T = 278,15\text{--}308,15\text{ K}$  a pri  $\text{pH} \approx 4,5\text{--}5,0$ . Hodnoty *cmc* boli stanovené pomocou zmeny v závislosti absorpcie od koncentrácie tenzidu v roztoku.

---

## POKUSNÁ ČASŤ

---

### Študované látky a prístroje

Študovanou látkou bolo lokálne anestetikum pentakaíniumchlorid, trapekaín, K 1902, chemicky trans-2-pyrolidínocyklohexylester kyseliny 3-pentyloxyfenylkarbámovej (obr. 1), ktorý bol pripravený na Katedre farmaceutickej chémie FaF UK v Bratislave podľa práce<sup>5</sup>.

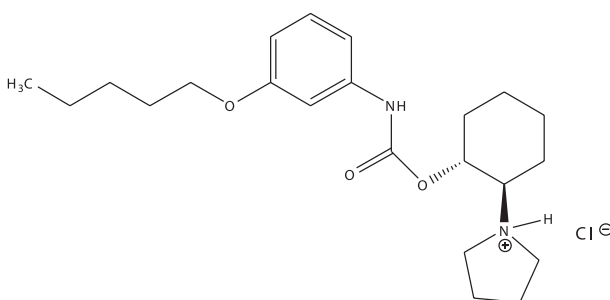
### Prístroje

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

Prípravili sme zásobné roztoky meranej látky s koncentráciou rádovo  $10^{-4}$  mol/l rozpustením vypočítaného množstva látky ( $M_r = 374,53$ ) v 2 mol/l, 3 mol/l, 4 mol/l a 5 mol/l metanolovom aj etanolovom roztoku.



Obr. 1. Pentakaíniumchlorid, trapekaín, K 1902

Zásobné roztoky sme pripravili rozpúšťaním vo vodnom kúpeli do  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , aby sa látka teplom nedegradovala. Pentakaíniumchlorid sa v jednotlivých metanolových a etanolových roztokoch pri izbovej teplote nerozpúšťa. Nie je rozpustný vo vode ani v roztokoch NaCl, NaBr, NaI, KCl, KBr či KI pri normálnej alebo zvýšenej teplote.

Z jednotlivých zásobných roztokov sme pripravili série roztokov s klesajúcou koncentráciou riedením 2 mol/l, 3 mol/l, 4 mol/l a 5 mol/l metanolových aj etanolových roztokov.

Pri každej koncentrácii sme pri teplotách 278,15 K, 283,15 K, 288,15 K, 293,15 K, 298,15 K, 303,15 K a 308,15 K merali absorpciu jednotlivých roztokov pri  $\lambda_{\text{max}} = 234\text{ nm}$  oproti zodpovedajúcemu porovnávaciemu roztoku (príslušný zriedený metanol alebo etanol).

Hodnotu kritickej micelovej koncentrácie sme určili ako priesečník dvoch extrapolovaných kriviek interpretujúcich závislosť absorpcie ( $A$ ) ako funkciu koncentrácie ( $c$ ).

---

## VÝSLEDKY A DISKUSIA

---

Metóda absorpčnej spektrofotometrie v UV oblasti spektra je jedna z tých metód, ktorá nám umožnila sta-

Tab. 1. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 2 mol/l metanolovom roztoku

T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	3,58	-7,93
283,15	3,56	-7,94
288,15	3,42	-7,98
293,15	3,37	-8,00
298,15	3,58	-7,94
303,15	3,76	-7,89
308,15	3,92	-7,84

Tab. 5. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 2 mol/l etanolovom roztoku

T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	3,74	-7,89
283,15	3,56	-7,94
288,15	3,50	-7,96
293,15	3,49	-7,96
298,15	3,53	-7,95
303,15	3,67	-7,91
308,15	3,90	-7,85

Tab. 2. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 3 mol/l metanolovom roztoku

T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	3,85	-7,86
283,15	3,68	-7,91
288,15	3,65	-7,92
293,15	3,47	-7,97
298,15	3,65	-7,92
303,15	3,77	-7,88
308,15	3,93	-7,84

Tab. 6. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 3 mol/l etanolovom roztoku

T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	4,00	-7,83
283,15	3,81	-7,87
288,15	3,75	-7,89
293,15	3,73	-7,89
298,15	3,76	-7,89
303,15	3,93	-7,84
308,15	4,17	-7,78

Tab. 3. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 4 mol/l metanolovom roztoku

T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	3,80	-7,88
283,15	3,72	-7,90
288,15	3,57	-7,94
293,15	3,53	-7,95
298,15	3,63	-7,92
303,15	3,89	-7,85
308,15	3,98	-7,83

Tab. 7. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 4 mol/l etanolovom roztoku

T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	4,12	-7,79
283,15	3,94	-7,84
288,15	3,86	-7,86
293,15	3,82	-7,87
298,15	3,85	-7,86
303,15	4,02	-7,82
308,15	4,28	-7,76

Tab. 4. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 5 mol/l metanolovom roztoku

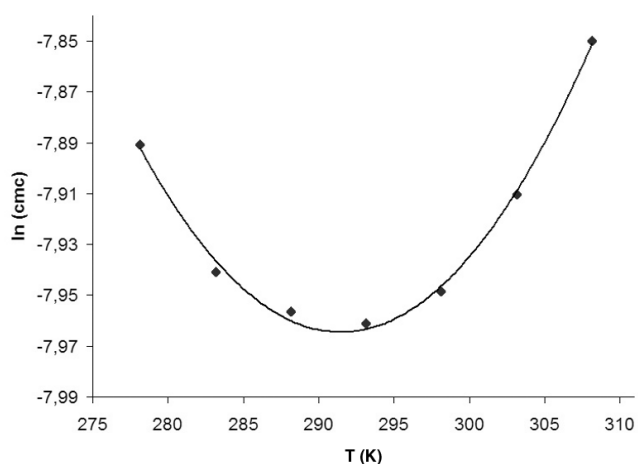
T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	3,51	-7,96
283,15	3,42	-7,98
288,15	3,34	-8,01
293,15	3,26	-8,03
298,15	3,30	-8,02
303,15	3,36	-8,00
308,15	3,52	-7,95

Tab. 8. Zistené hodnoty  $cmc$  a  $\ln (cmc)$  meranej látky v 5 mol/l etanolovom roztoku

T (K)	$cmc$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$\ln (cmc)$
278,15	3,48	-7,96
283,15	3,27	-8,02
288,15	3,24	-8,04
293,15	3,21	-8,04
298,15	3,26	-8,03
303,15	3,39	-7,99
308,15	3,55	-7,94

noviť hodnoty kritickej micelovej koncentrácie pri jednotlivých zriedených metanolových a etanolových roztokoch. Pozorujeme zlom a práve ten predstavuje hľadanú  $cmc$ . Exaktný bod je definovaný ako priesečník dvoch extrapolovaných kriviek, ktoré predstavujú

závislosť absorpcie ( $A$ ) od koncentrácie ( $c$ ). Na extrapoláciu kriviek sme použili komerčný program OriginPro. Zistili sme, že hodnoty  $cmc$  v metanolových roztokoch sa pohybovali v rozmedzí od  $3,26 \cdot 10^{-4}$  mol/l do  $3,98 \cdot 10^{-4}$  mol/l a hodnoty  $cmc$  v eta-

Obr. 2. Závislosť  $\ln(cmc)$  od  $T$  (K) v 2 mol/l etanolovom roztoku

nolových roztokoch v rozmedzí od  $3,21 \cdot 10^{-4}$  mol/l do  $4,28 \cdot 10^{-4}$  mol/l.

Hodnoty  $cmc$  a  $\ln(cmc)$  v závislosti od  $T$  sú zaznamenané v tabuľkách 1 až 4 pre metanolové roztoky a v tabuľkách 5 až 8 pre etanolové roztoky. Závislosti  $\ln(cmc)$  od teploty  $T$  pri rozličných koncentráciách alkoholových roztokov majú tvar „U“ („U-shaped“). Hodnoty boli fitované polynómom druhého stupňa. Pre ilustráciu uvádzame graf závislosti  $\ln(cmc)$  od  $T$  v 2 mol/l etanolovom roztoku heptakáiniumchloridu (obr. 2).

Polynomické rovnice ( $y = \ln(cmc) = A + B \cdot x + C \cdot x^2$ ) a koeficienty determinácie ( $R^2$ ) látky pentakáiniumchloridu v 2 mol/l až 5 mol/l metanolovom roztoku boli nasledovné:

$$y = 25,506 - 0,231 \cdot x + 0,0004 \cdot x^2; R^2 = 0,909$$

(2 mol/l metanolový roztok)

$$y = 26,289 - 0,234 \cdot x + 0,0004 \cdot x^2; R^2 = 0,875$$

(3 mol/l metanolový roztok)

$$y = 26,683 - 0,238 \cdot x + 0,0004 \cdot x^2; R^2 = 0,896$$

(4 mol/l metanolový roztok)

$$y = 18,222 - 0,179 \cdot x + 0,0003 \cdot x^2; R^2 = 0,952$$

(5 mol/l metanolový roztok)

Polynomické rovnice ( $y = \ln(cmc) = A + B \cdot x + C \cdot x^2$ ) a koeficienty determinácie ( $R^2$ ) v 2 mol/l až 5 mol/l etanolovom roztoku boli nasledovné:

$$y = 26,665 - 0,238 \cdot x + 0,0004 \cdot x^2; R^2 = 0,994$$

(2 mol/l etanolový roztok)

$$y = 27,027 - 0,240 \cdot x + 0,0004 \cdot x^2; R^2 = 0,992$$

(3 mol/l etanolový roztok)

$$y = 28,273 - 0,248 \cdot x + 0,0004 \cdot x^2; R^2 = 0,990$$

(4 mol/l etanolový roztok)

$$y = 25,953 - 0,233 \cdot x + 0,0004 \cdot x^2; R^2 = 0,976$$

(5 mol/l etanolový roztok)

Hodnoty  $cmc$ , resp.  $\ln(cmc)$  pre metanolové a etanolové roztoky s teplotou klesali po určitú teplotu  $T^*$  a potom  $cmc$  stúpala (tab. 9 a 10). 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>(6)</sup>.

Tab. 9. Hodnoty  $c_{cmc}^*$  a  $T^*$  pre pentakáiniumchlorid v jednotlivých metanolových roztokoch

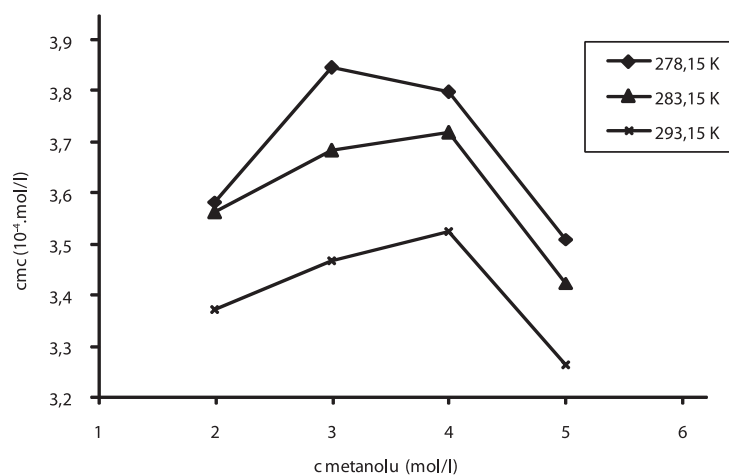
c metanolových roztokov (mol/l)	$c_{cmc}^*$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$T^*$ (K)
2	3,43	289,36
3	3,56	292,09
4	3,57	290,88
5	3,28	293,60

Tab. 10. Hodnoty  $c_{cmc}^*$  a  $T^*$  pre pentakáiniumchlorid v jednotlivých etanolových roztokoch

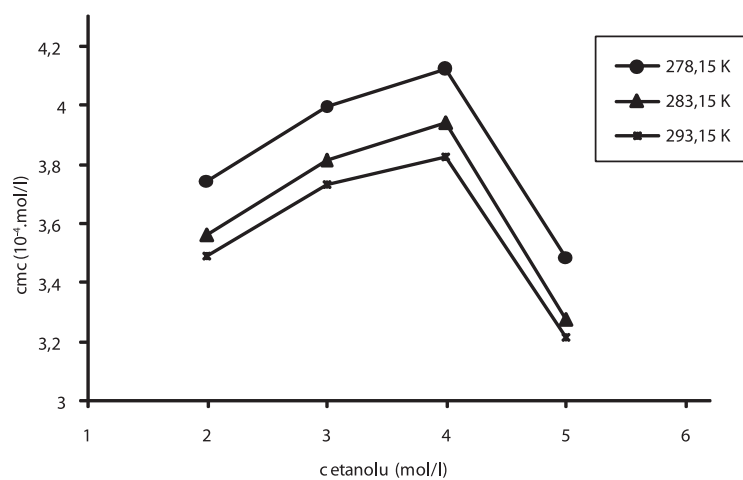
c etanolových roztokov (mol/l)	$c_{cmc}^*$ ( $10^{-4}$ .mol/l)	$T^*$ (K)
2	3,48	291,48
3	3,72	291,48
4	3,81	291,79
5	3,21	291,79

V práci sme sledovali vplyv prídavku jednosýtnych alkoholov – metanolu a etanolu na kritickú micelovú koncentráciu pentakáiniumchloridu. Pri stúpajúcej koncentrácii metanolu či etanolu  $cmc$  stúpala (po určitú hodnotu), potom klesala. Pre ilustráciu závislosti kritickej micelovej koncentrácie od koncentrácie metanolových roztokov sme zostrojili graf (obr. 3), ktorý znázorňuje túto závislosť pri teplotách 278,15 K, 283,15 K a 293,15 K. Podobný priebeh závislosti bol pozorovaný aj pri ďalších meraných teplotách. Zároveň uvádzame graf závislosti  $cmc$  od koncentrácie etanolových roztokov (obr. 4) pri teplotách 278,15 K, 283,15 K a 293,15 K. Rovnaký priebeh pozorujeme aj pri ďalších teplotách.

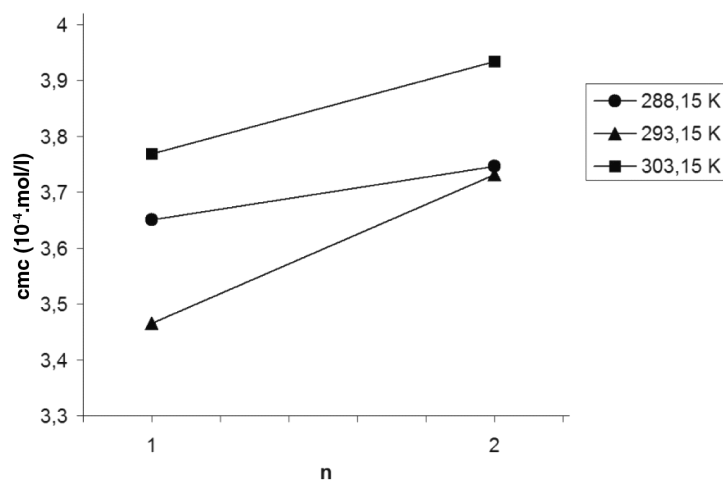
Prídavok alkoholu narúša štruktúru solvatovanej vrstvy micely (solvatovanej vody na povrchu), alebo postupne solvatuje molekuly rozpustenej látky<sup>(1-3)</sup>. Je známe, že alkohol penetruje do palisádovej vrstvy micel a znižuje  $cmc$  surfaktantu. V práci<sup>(7)</sup> sa potvrdilo, že v prítomnosti alkoholu s dlhým reťazcom dochádza k zníže-



Obr. 3. Závislost kritické micelové koncentrace od koncentrace metanolu v roztoku pentakainiumchloridu při teplotách 278,15 K, 283,15 K a 293,15 K



Obr. 4. Závislost kritické micelové koncentrace od koncentrace etanolu v roztoku pentakainiumchloridu při teplotách 278,15 K, 283,15 K a 293,15 K



Obr. 5. Závislost kritické micelové koncentrace od počtu atomů uhlíka v n-alkanole (n) v roztoku pentakainiumchloridu při teplotách 288,15 K, 293,15 K a 303,15 K

niu  $cmc$ . A hoci máme alkohol s krátkým uhlíkovým reťazcom, akým je metanol či etanol, predpokladáme, že pri ich vysokej koncentrácii v roztoku dochádza k penetrácii do micely, čím sa zníži  $cmc$  a teda sa podporí

schopnosť tvorby micel. Alebo sa pravdepodobne začnú tvoriť samotné metanolové, resp. etanolové zhluky a dochádza k desolvácii micel rozpustenej študovanej látky, teda  $cmc$  klesá.

V práci sme ďalej porovnávali hodnoty *cmc* pentakaíniumchloridu v závislosti od počtu atómov uhlíka v prídavnom *n*-alkanole. Pre ilustráciu uvádzam graf tejto závislosti pri teplotách 288,15 K, 293,15 K a 303,15 K (obr. 5). Z uvedených hodnôt *cmc* vyplýva, že k formovaniu micel pentakaíniumchloridu dochádza ľahšie v prostredí metanolu ako v prostredí etanolu. Rovnaký priebeh zaznamenali vo svojich prácach aj Andriamainty a kol.<sup>8)</sup> a Čižmárik a kol.<sup>9)</sup>

## LITERATÚRA

1. **Akhter, M. S.:** Effect of solubilization of alcohols on critical micelle concentration of non-aqueous micellar solutions. *Colloids and Surfaces* 1999; 157, 203–210.
2. **Akhter, M. S., Al-Alawi, S. M.:** Influence of alcohols on the critical micelle concentration of non-aqueous micellar solutions. *Colloids and Surfaces* 2000; 164, 247–255.
3. **Akhter, M. S., Al-Alawi, S. M.:** Micellar behaviour of cetyltrimethylammonium bromide in *N*-methyl acetamide – alkanol and *N,N*-dimethyl acetamide – alkanol mixtures. *Colloids and Surfaces* 2002; 196, 163–174.
4. **Chalabala, M. a kol.:** Technologie léků. Praha: Galén 1997; 66–261.
5. **Beneš, L., Borovanský, A., Kopáčová, L.:** Alkoxy-carbanilic Acid Esters with High Local Anaesthetic Activity. *Arzneim. Forsch.* 1969; 19, 1902–1903.
6. **Chen, L. J., Lin, S. Y., Huang, C. C.:** Effect of Hydrophobic Chain Length of Surfactants on Enthalpy – Entropy Compensation of Micellization. *J. Phys. Chem.* 1998; 102, 4350–4356.
7. **Vlachy, N. a kol.:** Influence of additives and cation chain length on the kinetic stability of supersaturated cationic systems. *Colloids and Surfaces* 2009; 338, 135–141.
8. **Andriamainty, F., Čižmárik, J., Zúdorová, Z., Malík, I., Sedlářová, E.:** Influence of alcohols on the critical micelle concentration of heptacainium chloride. *Pharmazie* 2007; 62, 77–78.
9. **Čižmárik, J., Andriamainty, F., Malík, I., Sedlářová, E.:** Štúdium micelizácie a termodynamických parametrov heptakaíniumchloridu vo vodnom a alkoholickom prostredí. *Farm. Obzor* 2007; 56, 133–138.

## NOVÉ KNIHY

Jesenský, M.: **Alchýmia v Čaplovičovej knižnici.** Vydavateľstvo Magma 2011, 207 s., ISBN:978-80-970780-0-3.

Čaplovičova knižnica je jedným z oddelení Oravského múzea Pavla Országa Hviezdoslava v Dolnom Kubíne. Bola založená a budovaná Vavrincom Čaplovičom, ktorý žil v rokoch 1778–1853. Táto knižnica vďaka tomuto fundátorovi obsahuje okrem iných diel i pomerne značný počet titulov z oblasti alchýmie, ktoré doteraz neboli ešte dostatočne a komplexne analyzované.

Recenzované dielo MVDr. Miloša Jesenského, PhD., je základnou analýzou týchto jej alchymistických kníh. Jej obsah je koncipovaný logicky. Po zasvätenom predslove prof. RNDr. Vladimíra Karpenka, CSc., autor v jej úvodnej časti sumarizuje základné údaje o pôvode knižnici, jej fonde, súčasnom stave a periodizácii staršej chemickej literatúry, knižnom fonde a chronológii európskej alchýmie.

Jadro diela tvorí stručná analýza alchymistických diel R. Bacona, R. Lullusa, Hortulanusa, Gebera, G. Agricola, E. Kelleya, J. Těšínského, A. Libaviusa, G. Braccasca, G. Gratarola, G. de Clavesa, B. Penota, E. Vogela, H. Reusnera, H. Khunratha, T. Paracelsusa, D. Sennerta,

M. Rulanda ml., G. Dorna, A. von Bodensteina, B. Heffnera, O. Crolla, G. della Porta, P. Kertzenmachera, J. R. Glaubera, J. Baptistu van Helmonta, M. Sendivogiusa, R. Fludda, K. Digbya, S. Blankaarda, B. Valentinusa, J. F. Helvertiusa, D. Kellnera, A. Kirchera, G. W. Wedela, R. J. Schmida, J. C. Creilinga, K. A. Kortuma, E. de Naxagorasa, F. J. W. Schrödera a niektorých anonymných diel rosenkruciánskej proveniencie.

K názornosti ale i k estetickému úrovnii diela prispieva fakt, že hlavné diela, o ktorých Jesenský píše, sú niektoré časti z originálov reprodukované, čo dodáva dielu vysoký stupeň autentičnosti.

Obsah diela dokazuje, že je doteraz najhlbšou analýzou alchymistických diel, ktoré sa nachádzajú u nás.

Vydanie tohto diela je významným edičným počínom, pretože v základnej forme sprostredkováva čitateľovi informácie o našich knižných fondoch o protovedeckej ére vzniku chémie. Svojím obsahom dielo vhodnou formou nadväzuje na úspešne Jesenského dielo „História alchýmie na Slovensku“, ktoré vyšlo vo vydavateľstve Balneotherma v Bratislave roku 2010.

J. Čižmárik