

# Štúdium lokálnych anestetík

## Časť 183: Micelizácia a termodynamické parametre heptakaíniumchloridu v prostredí roztoku KBr

ANDRIAMAINTY F., ČIŽMÁRIK J., MALÍK I., HORVAT S.

Univerzita Komenského Bratislava, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie

Došlo 10. března 2008 / Prijato 23. dubna 2008

### SÚHRN

#### Štúdium lokálnych anestetík

#### Časť 183: Micelizácia a termodynamické parametre heptakaíniumchloridu v prostredí roztoku KBr

Kritická micelová koncentrácia lokálneho anestetika heptakaíniumchloridu v prostredí KBr (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  $t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Parabolická závislosť CMC od teploty  $T$  bola fitovaním hodnôt charakterizovaná pomocou tzv. „power-law“ rovnice. 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, ako sú: štandardná mólová Gibbsova energia ( $\Delta G^{\circ}$ ), entalpia ( $\Delta H^{\circ}$ ) a entropia ( $\Delta S^{\circ}$ ). Z termodynamických parametrov bola ďalej určená tzv. „enthalpy-entropy“ kompenzácia pre študované prostredia. Kompenzačné teploty  $T_c$  sa pohybovali v rozmedzí  $(301 \pm 1\text{--}303 \pm 3)\text{ K}$ . Napokon boli určené energetické príspevky entalpie ( $\Delta H^{\circ}$ ) a entropie ( $-\Delta S^{\circ}$ ) k štandardnej mólovej Gibbsovej energii ( $\Delta G^{\circ}$ ).

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

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 119–125

### SUMMARY

#### Studies on local anesthetics

#### Part 183: Micellization and thermodynamic parameters of heptacainium chloride in the solution of potassium bromide

The critical micellar concentration (CMC) of the local anaesthetic agent heptacainium chloride in the solution of KBr 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  $T$  turned out forming the U-shape with the minimum at the temperature of  $t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The parabolic dependence of CMC on the temperature  $T$  was drawn by the fitting of the values using the polynomial function and the so-called power law equation. 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”, so the following thermodynamic parameters could be calculated: standard Gibbs free energy ( $\Delta G^{\circ}$ ), enthalpy ( $\Delta H^{\circ}$ ), and entropy ( $\Delta S^{\circ}$ ). The thermodynamic parameters were further used to determine the so-called entropy-enthalpy compensation of the systems under study. The compensation temperature was in the following range:  $(301 \pm 1\text{--}303 \pm 3)\text{ K}$ . Then the temperature dependence of the enthalpy ( $\Delta H^{\circ}$ ) and entropy ( $-\Delta S^{\circ}$ ) contributions to the standard Gibbs free energy ( $\Delta G^{\circ}$ ) for all prepared concentrations of the compound were calculated.

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

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 119–125

*Má*

Časť 182. Farm. Obzor, 2008; 77, 33–36.

#### Adresa pre korešpondenciu:

Mgr. Fils Andriamainty, PhD.

Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika

e-mail: mouanda@fpharm.uniba.sk

## Úvod

O aktivite derivátov kyseliny fenylnkarbamovej ako lokálnych anestetík sa po prvýkrát vo svojej práci zmienil Fromherz <sup>1)</sup>, ktorý predpokladal, že zavedením karbamátovej NH-COO-skupiny do molekuly lokálnych anestetík sa potlačí jeden z najčastejších nežiaducich účinkov – stimulácia centrálnej nervovej sústavy.

Medzi zlúčeniny s vysokou lokálne anestetickou aktivitou patria bázické estery kyseliny alkoxyfenylkarbamovej. Súvisí to s koreláciou medzi fyzikálno-chemickými parametrami (rozdeľovací koeficient, schopnosť znižovať povrchové napätie) lokálnych anestetík a ich biologickou účinnosťou. Substitúcia aromatického jadra molekuly alkoxy substituentami, ktoré zvyšujú lipofilitu, je potrebná pre dosiahnutie intenzívneho lokálneanestetického účinku. Avšak vysoká lipofilita a povrchová aktivita naznačuje možnosť ich cytotoxického účinku <sup>2)</sup>.

Čižmárik et al. v rámci štúdia vplyvu alkoxy substitúcie na lokálne anestetickú aktivitu bázických esterov kyseliny fenylnkarbamovej pripravili homologickú sériu 30 látok, piperidínoylesterov kyseliny 2-, 3-, 4- alkoxyfenylkarbamovej <sup>3)</sup>.

U týchto látok boli uskutočnené farmakologické testy na lokálne anestetický účinok pri povrchovej a infiltračnej anestézii, ako aj testy akútnej toxicity. Všetky syntetizované látky vykazovali výrazne vyšší lokálneanestetický účinok ako ich analogické halogén- alebo alkylderiváty. Najúčinnějšíou látkou z uvedenej série alkoxyfenylkarbamátov je heptakaín, chemicky *N*-[2-(2-heptyloxyfenylkarbamoyloxy)-etyl]piperidíniumchlorid, pracovne označovaný ako látka XIX. Jej farmakologické štúdium ukázalo, že je 100-násobne účinnejšia pri povrchovej anestézii ako štandard kokaín a 171-násobne účinnejšia pri infiltračnej anestézii ako štandard prokaín <sup>3)</sup>.

Lokálne anestetiká patriace do skupiny bázických esterov substituovaných kyselín alkoxyfenylkarbamových sa vyznačujú povrchovou aktivitou, t.j. schopnosťou znižovať povrchové napätie vody. Majú teda vlastnosti tenzidov. Tieto sú podmienené ich amfifílnou štruktúrou, odrazom ktorej je tiež správanie alkoxyfenylkarbamátov vo vodnom prostredí. Amfifílné látky sa po prekročení kritickej micelovej koncentrácie (CMC) spontánne zhlukujú do väčších agregátov, tzv. micel. Hodnota kritickej micelovej koncentrácie je ovplyvnená nielen ich chemickou štruktúrou, ale aj faktormi, akými sú teplota, prímеси elektrolytov či alkoholov <sup>4-6)</sup>.

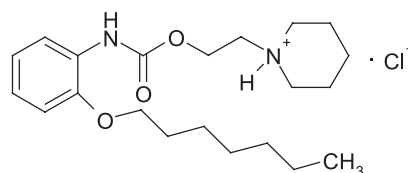
Vo svojich doterajších prácach sme študovali termodynamické parametre heptakaíniumchloridu s prímесou elektrolytov NaCl a KCl, poprípade s prídavkom metanolu, etanolu a propanolu. Keďže na termodynamické parametre majú značný vplyv aj anióny prímеси elektrolytu, v tejto práci sme zvolili KBr pre väčší rozmer Br<sup>-</sup> ako má Cl<sup>-</sup>.

V predkladanej práci sme sa zamerali preto na stanovenie kritickej micelovej koncentrácie (CMC) heptakaíniumchloridu v prostredí roztoku KBr spektroskopickou metódou.

## POKUSNÁ ČASŤ

### Študované látky a prístroje

Heptakaíniumchlorid bol pripravený na Katedre farmaceutickej chémie FaF UK v Bratislave podľa práce <sup>3)</sup>.



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  $c = 10^{-3}$  mol/l rozpustením stanoveného množstva látky v 0,1 mol/l a 0,2 mol/l roztokoch bromidu draselného.

Z jednotlivých základných roztokov sme pripravili sériu roztokov s klesajúcou koncentráciou riedením destilovanou vodou. Pri každej koncentrácii sme pri teplotách  $t = 20$  °C, 25 °C, 30 °C, 35 °C a 40 °C a  $\text{pH} \approx 4,5-5,0$  zaznamenávali priebeh spektra danej látky proti porovnávaciemu roztoku (príslušný základný roztok KBr) v ultrafialovej oblasti spektra v rozsahu vlnových dĺžok 190–350 nm. Zaznamenali sme hodnoty absorpcie pri vlnovej dĺžke  $\lambda_{\text{max}} = 234$  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. Podľa modelu fázovej separácie možno zmenu štandardnej mólovej Gibbsovej energie vypočítať pomocou vzťahu <sup>7)</sup>:

$$\Delta G^\circ = \gamma RT \ln(\text{CMC}), \quad [1]$$

kde  $\gamma$  je stupeň viazania protiiónov,  $R$  je plynová konštanta a  $T$  je absolútna teplota.

Podľa zvoleného modelu  $\gamma$  môže nadobúdať nasledovné hodnoty:

(PS<sub>1</sub>):  $\gamma = 1$ , keď sú protiióny úplne ionizované.

(PS<sub>2</sub>):  $\gamma = 2$ , keď sú všetky protiióny viazané do micely.

Štandardnú mólovú entalpiu micelizácie možno určiť aplikáciou Gibbs-Helmholtzovej rovnice zo vzťahu:

$$\Delta H^\circ = -\gamma RT^2 \left[ \frac{\partial \left( \frac{\Delta G^\circ}{T} \right)}{\partial T} \right] = -\gamma RT^2 \left[ \frac{\partial \ln(CMC)}{\partial T} \right] \quad [2]$$

Hodnotu entropie počítame podľa základnej rovnice:

$$\Delta S^\circ = \frac{(\Delta H^\circ - \Delta G^\circ)}{T} \quad [3]$$

Závislosť  $\ln(CMC)$  od teploty, t.j.  $\ln(CMC) = f(T)$ , má charakter polynomickej funkcie druhého stupňa, pre ktorú platí nasledovná rovnica:

$$\ln(CMC) = f(T) = A + BT + CT^2 \quad [4]$$

kde A, B, C sú konštanty polynómu a T je absolútna teplota. Štandardnú mólovú Gibbsovu energiu možno počítat po dosadení rovnice [4] do rovnice [1] podľa vzťahu:

$$\Delta G^\circ = \gamma RT(A + BT + CT^2) \quad [5]$$

Obdobnou úpravou – dosadením rovnice [4] do rovnice [2] – získame vzťah pre výpočet štandardnej mólovej entalpie:

$$\Delta H^\circ = -\gamma RT^2(B + 2CT) \quad [6]$$

### Závislosť kritickej micelovej koncentrácie od teploty

Závislosť kritickej micelovej koncentrácie (CMC) od teploty (T) nemá lineárny priebeh, ale vykazuje pri určitej teplote tzv. teplotné minimum CMC. Predpokladá sa, že vplyv teploty na CMC je vyvolaný predovšetkým koncovými časťami molekúl, ktoré spôsobujú hydrofóbne väzby.

Toto teplotné minimum ( $T^*$ ) je ľahko zistiteľné fitovaním závislosti kritickej micelovej koncentrácie (CMC) od teploty (T) polynómom druhého alebo vyššieho stupňa. Stupeň polynomickej funkcie závisí od kvality údajov a od množstva bodov na grafe závislosti kritickej micelovej koncentrácie (CMC) od teploty (T). Teplotnému minimu ( $T^*$ ) zodpovedá minimálna kritická micelová koncentrácia ( $CMC^*$ ).

Závislosť kritickej micelovej koncentrácie od teploty môžeme popísať rovnicou „power law“<sup>8)</sup>:

$$|CMC_r - I| = A \cdot |T_r - I|^n \quad [7]$$

alebo

$$\left| \frac{CMC - CMC^*}{CMC^*} \right| = A \cdot \left| \frac{T - T^*}{T^*} \right|^n \quad [8]$$

kde  $CMC_r$  je redukovaná kritická micelová koncentrácia,  $T_r$  je redukovaná teplota, A je konštanta a n je exponent charakteristický pre daný systém tenzidu.

Dôležitosť tohto vzťahu spočíva v tom, že po získaní hodnôt A a n pre daný systém je možné predpovedať hodnotu kritickej micelovej koncentrácie pri ktorejkoľvek teplote.

Pre  $CMC_r$  a  $T_r$  platí:

$$CMC_r = \frac{CMC}{CMC^*} \quad [9]$$

$$T_r = \frac{T_{CMC}}{T_{CMC}^*} \quad [10]$$

Zlogaritmovaním vzťahu [7] dostaneme:

$$\log|CMC_r - I| = \log A + n \log|T_r - I|, \quad [11]$$

kde  $\log A$  je konštanta a n je smernica závislosti  $\log|CMC_r - I|$  od  $\log|T_r - I|$ .

### Vzájomná kompenzácia medzi entalpiou a entropiou

Rozmanitosť procesov určitej rozpustenej látky vo vodnom roztoku takých, ako je napr. oxidácia-redukcia, hydrolyza atď., ukazuje lineárny vzťah medzi zmenami entropie a entalpie. Tento fenomén je známy ako „enthalpy-entropy“ kompenzácia<sup>9)</sup>. Proces micelizácie tenzidov prebieha tiež ako kompenzačný fenomén.

Hydrofóbny efekt spôsobený interakciou medzi koncom uhľovodíkového reťazca tenzidu a vodou zohráva dôležitú úlohu vo vytváraní micel. Lumry a Rajender popísali micelizáciu podľa tohto fenoménu dvomi čiastkovými procesmi<sup>10)</sup>:

1. „desolvatačná časť“ – dehydratácia uhľovodíkového reťazca molekuly tenzidu.
2. „chemická časť“ – agregácia uhľovodíkového reťazca molekuly tenzidu a vytvorenie micel.

Vo všeobecnosti možno kompenzačný jav medzi zmenami entalpie a entropie prebiehajúcou v rozličných procesoch popísať nasledovne:

$$\Delta H_m^\circ = \Delta H_m^* + T_c \Delta S_m^\circ \quad [12]$$

kde  $\Delta H_m^\circ$  je zmena štandardnej mólovej entalpie,  $\Delta H_m^*$  je konštanta tzv. „intercept“ (úsek), smernica  $T_c$  je známa ako kompenzačná teplota a  $\Delta S_m^\circ$  je zmena štandardnej mólovej entropie.

Kompenzačná teplota ( $T_c$ ) môže byť interpretovaná ako charakteristika „solute-solute“ interakcií alebo „solute-solvent“ interakcií, teda je navrhovaná ako miera desolvatačnej časti procesu micelizácie. Úsek  $\Delta H_m^*$  charakterizuje interakciu „solute-solute“ je považovaný za ukazovateľa chemickej časti procesu micelizácie<sup>11)</sup>.

---

## VÝSLEDKY A DISKUSIA

---

Hodnotu CMC sme určili ako priesečník dvoch extrapolovaných kriviek, ktoré interpretovali závislosť absorbancie A ako funkciu koncentrácie c<sup>12)</sup>. Na extrapoláciu

kriviek sme použili komerčný program OriginPro 7.5 (<http://www.OriginLab.com>).

Hodnoty CMC sa pohybovali v rozmedzí od  $4,1215 \cdot 10^{-4}$  mol/l do  $4,1741 \cdot 10^{-4}$  mol/l v 0,1 mol/l roztoku KBr, a od  $4,4038 \cdot 10^{-4}$  mol/l do  $4,4578 \cdot 10^{-4}$  mol/l v 0,2 mol/l roztoku KBr.

Hodnoty CMC,  $\ln(\text{CMC})$  v závislosti od T (K) sú zaznamenané v tabuľkách 1 a 2. Hodnoty  $\ln(\text{CMC})$

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

T (K)	CMC. $10^{-4}$ (mol/l)	$\ln(1/\text{CMC})$
293,15	4,17410	7,78144
298,15	4,13453	7,79097
303,15	4,13635	7,79052
308,15	4,12154	7,79411
313,15	4,17313	7,78167

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

T (K)	CMC. $10^{-4}$ (mol/l)	$\ln(1/\text{CMC})$
293,15	4,48044	7,71062
298,15	4,40376	7,72788
303,15	4,44096	7,71947
308,15	4,55146	7,69489
313,15	4,45781	7,71568

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

$$y = \ln(\text{CMC}) = (1,36 \pm 2,18) + (-0,0604 \pm 0,0144)T + (9,964 \pm 2,365) \cdot 10^{-5} T^2;$$

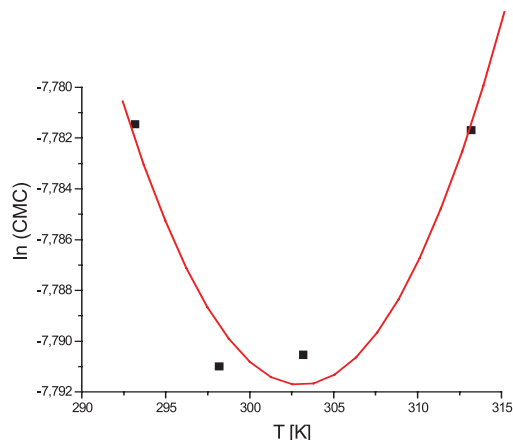
$$R = 0,974; N = 4 \text{ (0,1 mol/l KBr)}$$

a

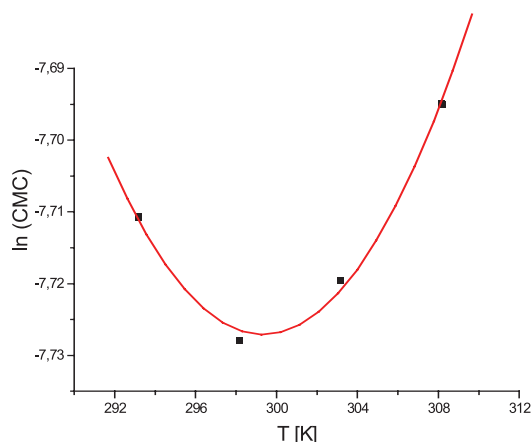
$$y = \ln(\text{CMC}) = (29,76 \pm 3,84) + (-0,2505 \pm 0,0255)T + (41,840 \pm 4,248) \cdot 10^{-5} T^2;$$

$$R = 0,996; N = 4 \text{ (0,2 mol/l KBr)}.$$

Hodnota  $\ln(\text{CMC})$  s teplotou klesala až po T = 302,52 K v 0,1 mol/l roztoku KBr a až po T = 299,23 K v 0,2 mol/l roztoku KBr a potom stúpala. Predpokladáme, že tento postupný pokles CMC je zaprí-



Obr. 1. Závislosť  $\ln(\text{CMC})$  od T pre látku XIX (0,1 mol/l KBr)



Obr. 2. Závislosť  $\ln(\text{CMC})$  od T pre látku XIX (0,2 mol/l KBr)

činený 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 micel tak, ako je to vysvetlené v práci <sup>11</sup>.

Tab. 3. Hodnoty  $\text{CMC}^*$  (mol/l) a  $T^*$  (K) pre látku XIX v 0,1 mol/l a v 0,2 mol/l roztokoch KBr

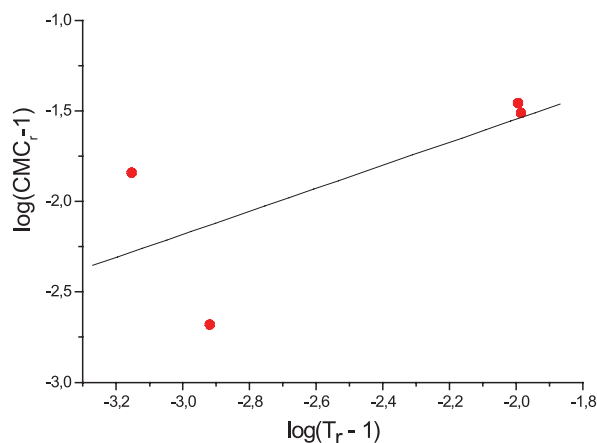
Látka XIX v roztokoch	$\text{CMC}^* \cdot 10^{-4}$ (mol/l)	$T^*$ (K)
0,1 mol/l KBr	4,1315	302,52
0,2 mol/l KBr	4,4073	299,23

Tab. 4. Hodnoty CMC, T,  $\text{CMC}_r$ ,  $T_r$ , resp.  $\log(\text{CMC}_r - 1)$ ,  $\log(T_r - 1)$  pre látku XIX (0,1 mol/l KBr)

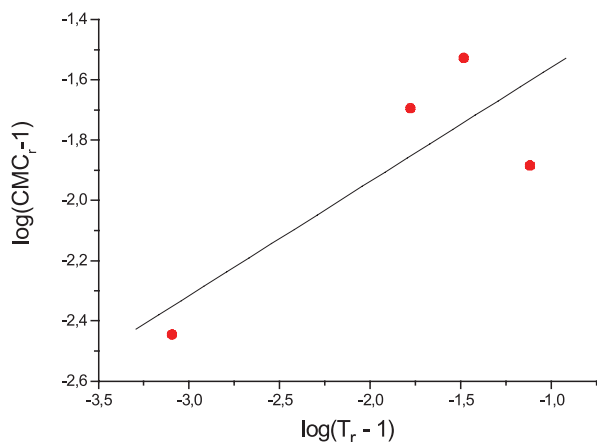
CMC. $10^{-4}$ (mol/l)	T (K)	$\text{CMC}_r$	$T_r$	$\log(\text{CMC}_r - 1)$	$\log(T_r - 1)$
4,17410	293,15	1,0103	0,9690	-1,9872	-1,5086
4,13453	298,15	1,0007	0,9855	-3,1549	-1,8386
4,13635	303,15	1,0012	1,0021	-2,9208	-2,6778
4,17313	313,15	1,0101	1,0351	-1,9957	-1,4547

Tab. 5. Hodnoty CMC, T, CMC<sub>r</sub>, T<sub>r</sub> resp. log(CMC<sub>r</sub> - 1), log(T<sub>r</sub> - 1) pre látku XIX (0,2 mol/l KBr)

CMC.10 <sup>-4</sup> (mol/l)	T (K)	CMC <sub>r</sub>	T <sub>r</sub>	log(CMC <sub>r</sub> - 1)	log(T <sub>r</sub> - 1)
4,48044	293,15	1,0166	0,9797	-1,7799	-1,6925
4,40376	298,15	0,9992	0,9964	-3,0969	-2,4437
4,44096	303,15	1,0076	1,0131	-1,1192	-1,8827
4,55146	308,15	1,0327	1,0298	-1,4854	-1,5258



Obr. 3. Závislosť log(CMC<sub>r</sub> - 1) od log(T<sub>r</sub> - 1) - látka XIX (0,1 mol/l KBr)

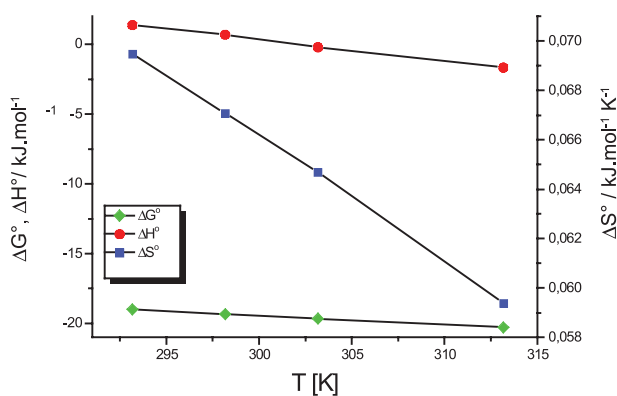


Obr. 4. Závislosť log(CMC<sub>r</sub> - 1) od log(T<sub>r</sub> - 1) - látka XIX (0,2 mol/l KBr)

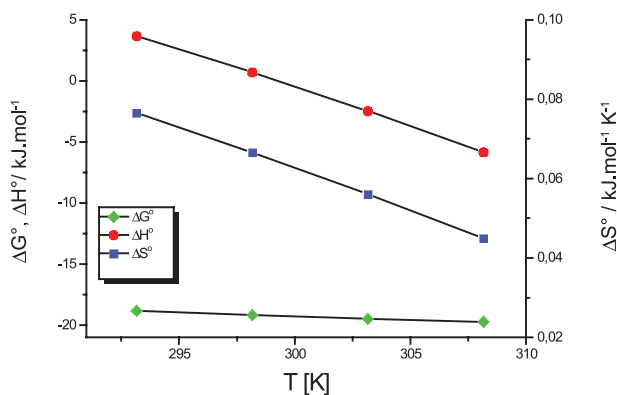
Ďalej sme študovali závislosť CMC od T a tzv. „power law“ rovnice. Hodnoty CMC v závislosti od T boli fitované polynómom druhého stupňa. Z grafov sme získali hodnoty C<sup>\*</sup><sub>CMC</sub> (najnižšia dosiahnutá koncentrácia) a T<sup>\*</sup> (najvyššia dosiahnutá teplota). Tieto hodnoty sú v tabuľke 3. Ako bolo spomenuté v pokusnej časti, môže byť závislosť CMC od teploty T definovaná tzv. „power law“ rovnicou, ktorú sme získali fitovaním hodnôt redukovanej teploty (T<sub>r</sub>) a redukovanej CMC (CMC<sub>r</sub>). Hodnoty CMC, T, CMC<sub>r</sub>, T<sub>r</sub> resp. log(CMC<sub>r</sub> - 1), log(T<sub>r</sub> - 1) sú v tabuľkách 4 a 5. Na obrázkoch 3 a 4, z ktorých boli získané hodnoty A (konštanty) a n (exponent) fitovaním hodnôt lineárnou funkciou, je zaznamenaná závislosť log(CMC<sub>r</sub> - 1) od log(T<sub>r</sub> - 1). Hodnoty konštant A a exponentov n (tab. 6) sú charakteristické pre jednotlivé látky a umožňujú výpočet neznámej CMC.

Tab. 6. Hodnoty konštanty A a exponentu n tzv. „power law“ rovnice pre jednotlivé koncentrácie (0,1 mol/l a 0,2 mol/l KBr)

Látka XIX v roztokoch	0,1 mol/l KBr	0,2 mol/l KBr
A	0,54	0,066
n	0,64	0,38

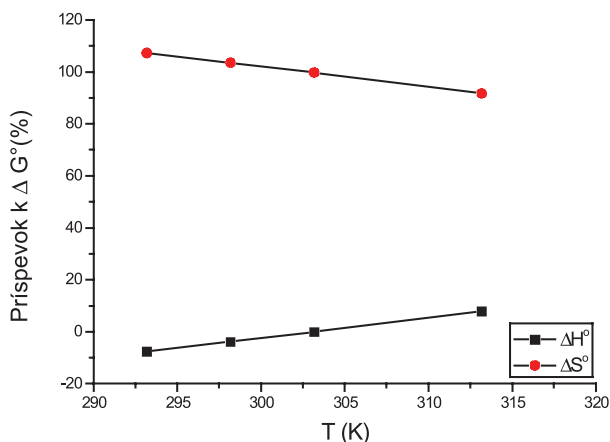


Obr. 5. Termodynamické parametre látky XIX v 0,1 mol/l KBr

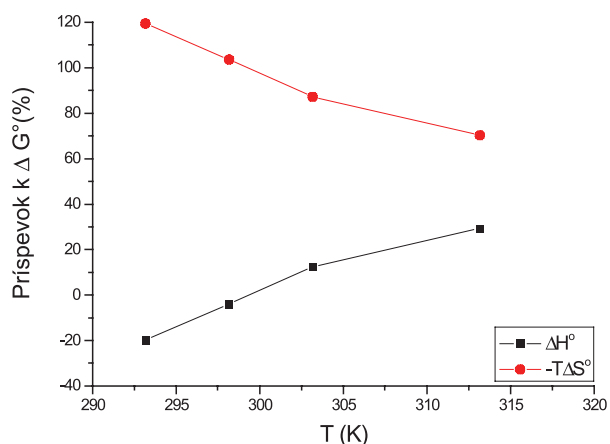


Obr. 6. Termodynamické parametre látky XIX v 0,2 mol/l KBr

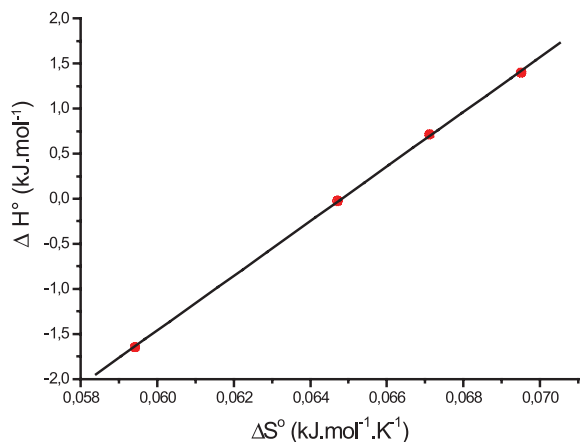
V práci sme sa ďalej zamerali na výpočet termodynamických parametrov micelizácie: štandardnej mólovej Gibbsovej energie ΔG° (kJ.mol<sup>-1</sup>), entalpie ΔH° (kJ.mol<sup>-1</sup>) a entropiu ΔS° (kJ.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>). Tieto parametre sme počítali podľa modelu fázovej separácie (PS) komerčným pro-



Obr. 7. Príspevky entalpie ( $\Delta H^\circ$ ) a entropie ( $-T\Delta S^\circ$ ) k štandardnej mólovej Gibbsovej energii ( $\Delta G^\circ$ ) látky XIX (0,1 mol/l KBr)



Obr. 8. Príspevky entalpie ( $\Delta H^\circ$ ) a entropie ( $-T\Delta S^\circ$ ) k štandardnej mólovej Gibbsovej energii ( $\Delta G^\circ$ ) látky XIX (0,2 mol/l KBr)



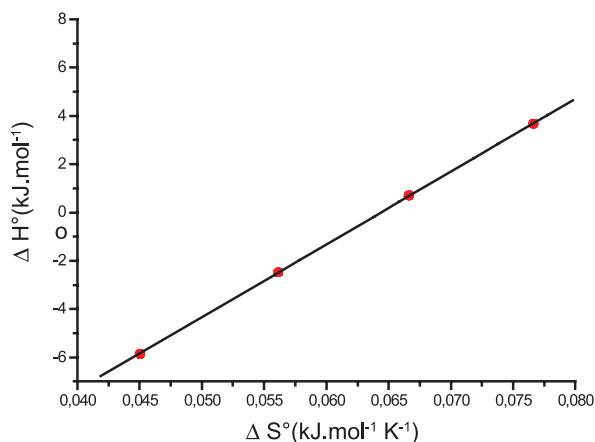
Obr. 9. Závislosť  $\Delta H^\circ$  od  $\Delta S^\circ$  pre látku XIX (0,1 mol/l KBr)

gramom Power Basic. Na obrázkoch 5 a 6 sme uvádzali závislosť termodynamických veličín  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  a  $T\Delta S^\circ$  od teploty T (K).

Na obrázkoch 5 a 6 môžeme vidieť, že štandardná mólová Gibbsova energia  $\Delta G^\circ$  (kJ.mol<sup>-1</sup>) je záporná a s teplotou sa mení len veľmi málo. Výraznejší je

Tab. 7. Teploty, pri ktorých boli príspevky entalpie ( $\Delta H^\circ$ ) a entropie ( $-T\Delta S^\circ$ ) k štandardnej mólovej Gibbsovej energii ( $\Delta G^\circ$ ) zhodné

Látka XIX v roztokoch	0,1 mol/l KBr	0,2 mol/l KBr
T (K)	367,07	340,44
t (C°)	93,92	67,29



Obr. 10. Závislosť  $\Delta H^\circ$  od  $\Delta S^\circ$  pre látku XIX (0,2 mol/l KBr)

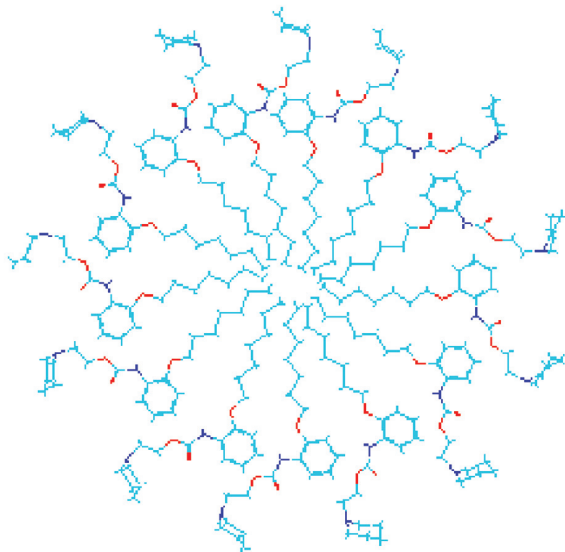
Tab. 8. Kompenzačné teploty  $T_c$  (K) pre látku XIX v 0,1 mol/l roztoku KBr a v 0,2 mol/l roztoku KBr

Látka XIX v roztokoch	0,1 mol/l KBr	0,2 mol/l KBr
$T_c$ (K)	$303 \pm 3$ K	$301 \pm 1$ K

pokles entalpie  $\Delta H^\circ$  (kJ.mol<sup>-1</sup>). Z týchto výsledkov vyplýva, že micelizačný proces sa so zvyšujúcou teplotou stáva exotermickejšim. K podobným záverom sme dospeli v predchádzajúcich prácach<sup>13, 14</sup>. Hodnoty entropie  $\Delta S^\circ$  (kJ.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>) sú kladné a klesajú so stúpajúcou teplotou.

Hodnota štandardnej mólovej Gibbsovej energie  $\Delta G^\circ$  je tvorená príspevkami entalpie  $\Delta H^\circ$  a entropie  $-T\Delta S^\circ$ . Jednotlivé príspevky sú zaznamenané na obrázkoch 7 a 8. Fitovaním hodnôt pomocou polynómu prvého stupňa sme získali lineárne rovnice. Na týchto grafoch vidíme, že k prieniku by došlo až pri vyšších teplotách. Teploty, pri ktorých boli príspevky rovnaké, sú zaznamenané v tabuľke 7.

Závislosť medzi entropiou ( $\Delta S^\circ$ ) a entalpiou ( $\Delta H^\circ$ ) látky XIX v 0,1 mol/l, resp. 0,2 mol/l roztokoch KBr je zaznamenaná na obrázkoch 9 a 10. Pozorovaný lineárny priebeh spôsobujú rozličné chemické procesy. Tento fenomén je známy ako „enthalpy-entropy“ kompenzácia. Výsledné rovnice a korelačné koeficienty (R) sú:



Obr. 11. Micelová štruktúra heptakaíniumchloridu

$$y = (-19,63 \pm 0,19) + (303,02 \pm 2,94) x;$$

$$R = 0,999; N = 4 (0,1 \text{ mol/l KBr})$$

a

$$y = (-19,37 \pm 0,08) + (301,31 \pm 1,33) x;$$

$$R = 0,999; N = 4 (0,2 \text{ mol/l KBr}).$$

Z rovníc sme určili tzv. kompenzačné teploty (smernice závislosti), ktoré sú zaznamenané v tabuľke 8. Kompenzačné teploty  $T_c$  (K) boli  $(303 \pm 3)$  K pre 0,1 mol/l roztok KBr a  $(301 \pm 1)$  K pre 0,2 mol/l roztok KBr.

Porovnanie vplyvu KCl (náplň ďalšej pripravovanej publikácie) s KBr ukazuje, že väčší objem aniónu Br<sup>-</sup> nepodporuje micelizáciu. Tieto poznatky sa dajú priamo využiť pri projekcii liekovej formy heptakaíniumchloridu ako potenciálneho lokálneho anestetika.

Na základe dosiahnutých výsledkov možno predpokladať, že heptakaíniumchlorid v prostredí vodného roz-

toku KBr vytvára micelovú štruktúru, znázornenú na obrázku 11. Z tejto schémy vyplýva, že hydrofilná časť heptakaíniumchloridu je v micelle orientovaná do vodného prostredia, lipofilná časť vytvorí jadro micely.

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

## LITERATÚRA

1. **Fromherz, K.:** Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 1914; 76, 257–302.
2. **Švec, P., Béderová, B., Račanský, P. et al.:** Farm. Obzor, 1978; 47, 543–554.
3. **Čižmárik, J., Borovanský, A., Švec, P.:** Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae, 1976; 29, 53–76.
4. **Andriamainty, F., Čižmárik, J.:** Farm. Obzor, 2004; 73, 100–102.
5. **Andriamainty, F., Čižmárik, J., Holíková, M.:** Sci. Pharm., 2004; 72, 221–225.
6. **Andriamainty, F., Čižmárik, J., Zúdorová, Z. et al.:** Pharmazie, 2007; 62, 77–78.
7. **Evans, D. F., Wightmann, P. J.:** J. Coll. Interf. Sci., 1982; 86, 515–524.
8. **La Mesa, C.:** J. Phys. Chem., 1990; 94, 323–326.
9. **Kresheck, G. C., Hargraves, W. A.:** J. Coll. Interf. Sci., 1974; 48, 481–493.
10. **Lumry, R., Rajender, S.:** Biopolymers., 1970; 9, 1125–1227.
11. **Chen, L. J., Lin S. Y., Huang C. C.:** J. Phys. Chem., 1998; 102, 4350–4356.
12. **Ščukin, E. D., Percov, A. V., Amelinová, E. A.:** Koloidní Chemie. 1. vydání. Praha, Academia, 1990, 303–333.
13. **Andriamainty, F., Čižmárik, J.:** Pharmazie, 1999; 54, 629–630.
14. **Andriamainty, F., Čižmárik, J.:** Pharmazie, 2003; 58, 440–441.