

PŮVODNÍ A METODICKÉ PRÁCE

ŠTÚDIUM MICELIZÁCIE 1-METOXY-3-(4-METYLPIPERAZÍN-1-YL)PROPÁN-2-YL-4-PROPYLOXYFENYL-KARBAMÁTU VO VODNOM PROSTREDÍ

LENKA STOPKOVÁ, ANETA DANIŠOVÁ,
ZUZANA ŠUCHTOVÁ a FILS ANDRIAMAINTY

*Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10,
831 04 Bratislava
andriamainty@fpharm.uniba.sk*

Došlo 21.3.18, prepracované 4.7.18, prijaté 6.7.18.

Kľúčové slová: lokálne anestetiká, estery kyseliny fenylkarbámovej, konduktometria, kritická micelová koncentrácia, termodynamika

Úvod

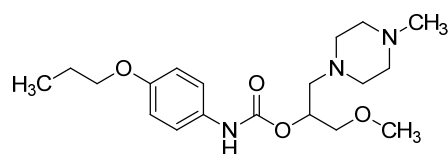
Lokálne anestetiká typu bázičných esterov kyseliny fenylkarbámovej sa po syntéze izolujú vo forme báz, ktoré nie sú rozpustné vo vode. Pre ich využitie v terapii sa z praktických dôvodov prevedú na soli, väčšinou hydrochloridy, ktoré sú stabilnejšie a dobre rozpustné vo vode. Ich vodné roztoky sa vyznačujú povrchovou aktivitou, t.j. schopnosťou znižovať povrchové napätie vody. Majú teda vlastnosti tenzidov. Tieto vlastnosti sú podmienené ich amfifílnou štruktúrou. Po rozpustení tenzidov vo vode vznikajú pri prekročení tzv. kritickej micelovej koncentrácie (*CMC*) spontánne agregáty. Ich charakter, veľkosť a tvar ovplyvňuje celé spektrum okolností. Najvýznamnejšia z nich je vplyv štruktúry amfifílu, zanedbateľný však nie je ani vplyv zloženia systému a teploty. Hnacou silou agregácie sú tzv. hydrofóbne interakcie. Ich podstatou je pomerne značný vzrast entropie pri prechode tenzidu z monoméneho do agregovaného stavu. Tento vzrast entropie je spôsobený desolváciou 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 energie agregácií sa pohybuje okolo 10 kJ mol⁻¹ (cit.^{1,2}).

V predkladanej práci sme sa preto zamerali na stanovenie kritickej micelovej koncentrácie 1-metoxi-3-(4-metylpiperazín-1-yl)propán-2-yl-4-propyloxyfenylkarbamátu vo vodnom prostredí pri rôznych teplotách a súčasne aj na štúdium termodynamických vlastností micelizácie.

Experimentálna časť

Študovaná látka

Študovaná látka 1-metoxi-3-(4-metylpiperazín-1-yl)propán-2-yl-4-propyloxyfenylkarbamát s pracovným označením (LM₉), vid' obr. 1, bola syntetizovaná podľa práce³ a vykazuje lokálne-anestetickú a antiulceróznú aktivitu. Doteraz boli študované niektoré fyzikálno-chemické vlastnosti zlúčeniny, ako je rozdeľovací koeficient a kinetika alkalickéj hydrolyzy⁴.



Obr. 1. 1-metoxi-3-(4-metylpiperazín-1-yl)propán-2-yl-4-propyloxyfenylkarbamát

Prístroje

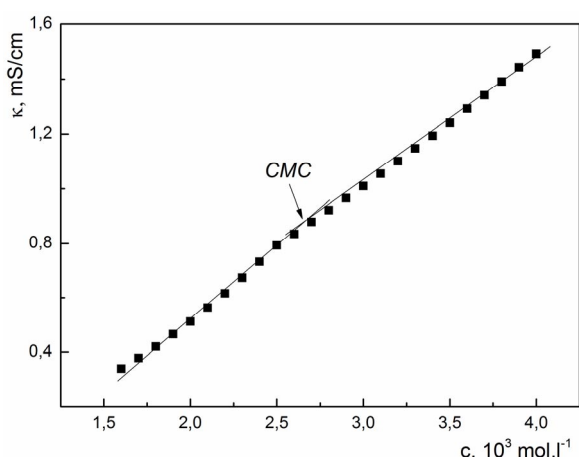
Konduktometer (inoLab® Cond 7110); pH meter (Portamess 943 pH, Elektronische Messgeräte GmbH Co., Germany); termostat (Veb ML W Prüfgeräte – Werk Medingen/Sity/Freital, Germany).

Pracovný postup

Voda použitá na prípravu zásobného roztoku (4·10⁻³ mol l⁻¹) bola deionizovaná a dvakrát destilovaná. Z pripraveného zásobného roztoku boli pripravené rôzne koncentrácie zriedených roztokov s pH ≈ 4,5–5,0 pri 25 °C. Hodnota pH bola meraná pH-metrom a teplota bola kontrolovaná termostatom s presnosťou ±0,01 °C. Kritická micelová koncentrácia (*CMC*) bola stanovená konduktometrom. Odchýlka v meraniach konduktivity bola ±0,5 %.

Výsledky a diskusia

Konduktometrické stanovenie *CMC* sa určilo zo zmien v sklone krivky vytvorenej zo závislosti špecifickej vodivosti od koncentrácie roztokov zlúčeniny LM₉, pre ilustráciu uvádzame (obr. 2) pri teplote 22 °C. Ostatné grafy majú podobné priebehy. Hodnota kritickej micelovej koncentrácie predstavuje priesečník dvoch fitovaných priamok nad a pod bodom zlomu zo závislosti špecifickej vodivosti od koncentrácie^{5,6}.



Obr. 2. Špecifická vodivosť κ v závislosti od koncentrácie c pri teplote 22 °C

Iónové sférické micely viažu značné množstvo protiiónov. Stupeň viazania protiiónov (β), resp. ionizačný stupeň $\alpha = 1 - \beta$ sa môže určiť ako pomer smerníc lineárnych priamok nad (S_2) a pod (S_1) hodnotou CMC v závislosti špecifickej vodivosti κ od koncentrácie c tenzidu v roztoku (cit.^{7,8}), vid' obr. 2.

$$\alpha = S_2/S_1 \quad (1)$$

Hodnoty β boli v rozmedzí ($0 \leq \beta \leq 1$) pri danom rozsahu teplôt. Viazanie protiiónov môže byť považované za súčasť periférneho javu, pričom počet viazaných protiiónov je v rovnováhe s voľnými protiiónmi. Výsledné hodnoty sú uvedené v tab. I.

Závislosť $\ln(CMC)$ od teploty T (K) bola fitovaná polynómom druhého stupňa $\ln(CMC) = A + B \cdot T + C \cdot T^2$, kde $A = 239,44$, $B = -1,6375$, $C = 0,0027$ sú konštanty uvedenej rovnice a koeficient determinácie $r^2 = 0,979$. Táto rovnica sa použila na stanovenie termodynamických parametrov micelizácie a to Gibbsovu energiu (ΔG°), entalpiu (ΔH°) a entropiu (ΔS°). Výpočet týchto parametrov sa riadil podľa modelu aktívnej hmotnosti⁹. Voľná energia micelizácie ΔG° , sa môže vyjadriť vzťahom (2):

$$\Delta G^\circ = (2 - \beta) RT \ln CMC \quad (2)$$

Entalpia (ΔH°) micelizácie bola vypočítaná podľa vzťahu (3):

$$\Delta H^\circ = -(2 - \beta) RT^2 [\partial \ln CMC / \partial T] \quad (3)$$

a príspevok entropie micelizácie bol vypočítaný podľa vzťahu (4):

$$\Delta S^\circ = (\Delta H^\circ - \Delta G^\circ) / T \quad (4)$$

Vypočítané výsledné hodnoty ΔG° , ΔH° a ΔS° sú zhrnuté v tab. I.

Voľná energia (ΔG°) sa javí byť nezávislou od teploty, čo sa zhoduje s našimi predpokladmi^{10,11}. Všetky hodnoty ΔG° micelizácie pri teplotnom rozmedzí $T = 295,15 - 313,15$ K boli záporné. To znamená, že proces micelizácie študovanej látky LM_9 vo vodnom prostredí je spontánny a systém micelizácie je stály. Termodynamické parametre ΔH° a ΔS° boli celkom citlivé pri zmenách teploty. Hodnoty entalpie (ΔH°) začínali pri kladných číslach, čo značí, že do teploty 298,15 K je proces micelizácie endotermický a so stúpajúcou teplotou prechádzajú hodnoty do výrazných záporných čísel, čím sa stáva proces micelizácie exotermickejšim. Hodnoty entropie (ΔS°) so stúpajúcou teplotou klesajú.

ΔG° je vyjadrená súčtom entalpického (ΔH°) a entropického príspevku ($-T\Delta S^\circ$). Príspevok entropie so stúpajúcou teplotou klesá a naopak, príspevok entalpie stúpa. Teplota, pri ktorej majú entropia aj entalpia rovnaký príspevok k molovej Gibbsovej energii je 301,49 K. To znamená, že proces micelizácie je do tejto teploty riadený entropiou a od tejto teploty entalpiou.

Rôzne chemické procesy vykazujú lineárny vzťah medzi entalpiou a entropiou. Tomuto fenoménu sa hovorí entalpicko-entropická kompenzácia^{12–17}. Tento vzťah sme pozorovali aj pri nami študovanej látke LM_9 .

Vo všeobecnosti kompenzačný efekt môže byť vyjadrený vzťahom (5):

$$\Delta H^\circ = \Delta H^* - T_c \Delta S^\circ \quad (5)$$

kde T_c je tzv. kompenzačná teplota. T_c je smernica lineárnej závislosti ΔH° a ΔS° a ΔH^* je energetický rozmer. T_c je považovaná za mieru „solvatácie“, čiže časť procesu micelizácie (desolvatácia hydrofóbneho reťazca)^{17,18}. ΔH^* je úsek, ktorý vyjadruje „solute-solute“ interakciu a je považovaný za index „chemickej časti“ procesu formovania

Tabuľka I

Hodnoty CMC , stupňa ionizácie (α) a miery väzby protiiónov miciel (β), termodynamické parametre micelizácie (ΔG° , ΔH° a ΔS°) pri rôznych teplotách

T [K]	CMC [10^{-3} mol l^{-1}]	α	β	ΔG° [kJ mol $^{-1}$]	ΔH° [kJ mol $^{-1}$]	ΔS° [kJ mol $^{-1}$ K $^{-1}$]
295,15	2,57	0,877	0,123	-16,655	21,114	0,128
298,15	2,47	0,847	0,153	-17,426	8,169	0,086
303,15	2,61	0,833	0,167	-17,875	-15,784	0,007
308,15	2,83	0,894	0,106	-16,773	-39,276	-0,073
313,15	4,05	0,906	0,094	-16,024	-64,450	-0,155

micíel (zhlukovanie nepolárnych reťazcov na vytvorenie micelovej jednotky). Ak je hodnota ΔH^* menšia, stabilita vytvoreného agregátu je vyššia. Ak je hodnota $\Delta H^\circ = 0$, tak ΔS° je definovaná hodnotou zmeny entropie. Pri takejto situácii je proces micelizácie riadený zmenami entropie. Kompenzácia medzi entalpiou a entropiou látky LM₉ vzniká pri teplote 301,79 K.

Lumry a Rajender¹³ uvádzajú, že hodnoty T_c ležia v úzkom rozhraní medzi 250 a 350 K; pre procesy zahrňujúce vodné roztoky malých molekúl a biologické systémy je to 298,15 K. Navyše, podľa Lumryho pravidla pre procesy ovládané hydrataciou je hodnota $T_c = 280$ K (cit.^{13,17}).

Záver

Na základe uvedených výsledkov môžeme zhrnúť, že hodnoty ΔG° boli záporné a mierne poklesli s teplotou. Pokles štandardnej molovej entalpie (ΔH°) bol výrazne väčší do záporných hodnôt, z čoho vyplýva, že proces micelizácie sa so zvyšujúcou teplotou stáva exotermickejším. Hodnoty ΔS° boli kladné a klesali s rastúcou teplotou. Uvedené termodynamické parametre (ΔG° , ΔH° a ΔS°) ukazujú, že micelizácia zlúčeniny LM₉ vo vodnom prostredí bola pri nižších teplotách riadená entropiou a pri vyšších naopak entalpiou. Molekula LM₉ vykazuje aj entalpicko-entropický kompenzačný fenomén.

Táto práca je podporovaná SANOFI-AVENTIS Pharma Slovenská republika.

LITERATÚRA

1. Myers D.: *Surfaces, interfaces and colloids*. Verlag Chemie, Weinheim 1991.
2. Atkin P., de Paula J.: *Atkins' Physical Chemistry, seventh edition*. Oxford University Press 2002.
3. Búchiova L., Račanská E.: *Ceska Slov. Farm.* 42, 235 (1993).
4. Stankovičová M., Bezákova Ž.: *Acta Fac. Pharm. Univ. Comeniana* 53, 229 (2006).
5. Gonzales-Perez A., Del Castillo J. L., Czapkiewicz J., Rodriguez J. R.: *Colloid Polym. Sci.* 280, 503 (2002).
6. Gonzales-Perez A., Del Castillo J. L., Czapkiewicz J., Rodriguez J. R.: *Colloid Polym. Sci.* 282, 1359 (2004).
7. Dominguez A., Fernandez A., Gonzalez N., Iglesias L., Montenegro J.: *J. Chem. Educ.* 74, 1227 (2007).
8. Galan J. J., Gonzalez-Perez A., Rodriguez J. R.: *J. Therm. Anal. Calorim.* 72, 465 (2003).
9. Lee D. J.: *Colloid Polym. Sci.* 273, 539 (1995).
10. Andriamainty F., Čižmárik J.: *Pharmazie* 54, 629 (1999).
11. Andriamainty F., Čižmárik J.: *Pharmazie* 58, 440 (2003).
12. Lee D. J., Huang W. H.: *Colloid Polym. Sci.* 274, 160 (1996).
13. Lumry R., Rajender S.: *Biopolymers* 9, 1125 (1970).
14. Sugihara G., Hisatomi M.: *J. Colloid Interface Sci.* 219, 31 (1999).
15. Kresheck G. C., Hargraves W. A.: *J. Colloid Interface Sci.* 48, 481 (1974).
16. Guoyu L., Daming Gu., Haiyan L., Wei D., Zhong L.: *J. Colloid Interface Sci.* 358, 521 (2011).
17. Krishnan C. V., Friedman H. L.: *J. Solution Chem.* 2, 37 (1973).
18. Chen L. J., Lin S. Y., Huang C. C.: *J. Phys. Chem. B* 102, 4350 (1998).

L. Stopková, A. Danišová, Z. Šuchtová, and F. Andriamainty (*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Comenius University, Bratislava, Slovakia*): **Micellization of 1-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-2-yl-4-propyl-oxyphenyl carbamate in Aqueous Solution**

Specific conductivities of local anaesthetic 1-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-2-yl-4-propyl-oxyphenyl carbamate (LM₉) in aqueous solution were measured as a function of the concentration and temperature. The critical micelle concentration, CMC, degree of ionization and the counterion binding of the micelle were estimated from the dependence of the specific conductivity measurements at various temperatures. The dependence of CMC on temperature was shown to be U-shaped with a minimum at the temperature $T = 298.15$ K. Thermodynamic parameters (Gibbs energy ΔG° , enthalpy ΔH° , entropy ΔS°) for the micelle system were estimated by applying the mass action model. Molecule LM₉ exhibited the enthalpy-entropy compensation phenomenon. The compensation temperature T_c of the studied compound was 301.79 K.

Keywords: local anaesthetics, ester of phenylcarbamic acid, conductometry, critical micelle concentration, thermodynamic

Acknowledgements

This study was supported by SANOFI-AVENTIS Pharma Slovakia.