

# PŮVODNÍ PRÁCE

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

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

STANKOVIČOVÁ M., ZLEVSKÁ Z., BEZÁKOVÁ Ž., MOKRÝ P.<sup>1</sup>, CSÖLLEI J.<sup>1</sup>

Katedra farmaceutickej chémie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava  
<sup>1</sup>Ústav chemických léciv Farmaceutickej fakulty Veterinárskej 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 aryloxyamíno-propanolu s karbamátovou substitúciu na benzénovom jadre s beta-adrenolytickým účinkom (skupina A) a látok, derivátov [(arylkarbonyloxy]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.

**Kľúčové slová:** 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 [(arylcarbonyloxy]aminopropanol with the identical, but assumed ultra-short effect (Group B), where the effect was produced by replacing the phenolether 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.

**Keywords:** 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  $\beta$ -adrenolytický efekt, ktorý relatívna-

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

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

Cieľom tejto štúdie je sledovanie schopnosti adsorpcie na dva rozdielne adsorbenty – aktívne uhlie a oxid hlinity, 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<sup>1)</sup> a v Ústave che-

mických lečiv Veterinárnej a Farmaceutickej Univerzity v Brne<sup>2)</sup>. Všetky použité chemikálie boli čistoty p.a., aktívne uhlie Darco® KB 100 mesh, povrch 1500 m<sup>2</sup>/g, objem 1,5 cm<sup>3</sup>/g, Aldrich Chemical Company, Nemecko, oxid hlinity 90 pre chromatografiu podľa Brockmanna II-III, M<sub>r</sub> = 101,96, Lachema Brno.

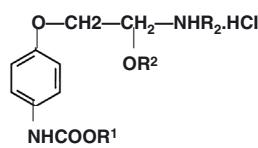
### *Stanovenie mólsových absorpčných koeficientov*

Návažok každej skúmanej látky v množstve 0,0010 g sme kvantitatívne prenesli 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=5,5.10<sup>-5</sup>; 2,8.10<sup>-5</sup>; 1,85.10<sup>-5</sup>; 1,09.10<sup>-5</sup>; 9,2.10<sup>-6</sup> mol.l<sup>-1</sup>. 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 kvalaliny (fosforečnanový tlmivý roztok s hodnotou pH=7,0) na prístroji Diode Array Spectrophotometer HP 8452 A. Hodnoty mólsových absorpčných koeficientov pre jednotlivé skúmané látky sme vypočítali zo závislosti hodnôt absorbancie od molárnej koncentrácie roztokov podľa Lambert-Beerovho zákona.

### *Úprava aktívneho uhlia*

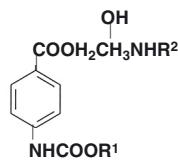
Päť gramov aktívneho uhlia sme trikrát vyprali horúcou destilovanou vodou (15 min sústavného pretrepávania s 250 ml vody), odfiltrovali a sušili v sušiarni pri 110 °C dva dni. Upravené uhlie sme skladovali v exikátore.

Tab. 1. Prehľad študovaných látok skupiny A



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

Tab. 2. Prehľad študovaných látok skupiny B



Látka	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	M <sub>r</sub>	pA <sub>2</sub> hodnoty		$\beta_1/\beta_2$
				atria $\beta_1$	trachea $\beta_2$	
413	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	346,81	6,09	4,97	1,3
423	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	360,84	6,34	6,01	2,8
433	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	374,87	6,41	4,44	9,3
443	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	388,90	6,40	4,29	16,2
414	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	360,84	5,82	4,74	1,2
424	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	374,87	6,16	4,64	3,2
434	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	388,90	6,34	4,80	3,4
444	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	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  $c=5,5 \cdot 10^{-5}$  mol.l<sup>-1</sup> pri teplote 20 °C. Po odfiltrovaní aktívneho uhlia sme zmerali absorbanciu roztoku. V nasledujúcich experimentoch sme použili takéto množstvo aktívneho uhlia pre látky skupiny A, zatiaľčo pre látky skupiny B sme takýmto 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 pH=7,0 s koncentráciou  $c=5,5 \cdot 10^{-5}$  mol.l<sup>-1</sup> so zistenou absorbanciou 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 absorbanciu roztokov pri  $\lambda=238$  nm, resp. 270 nm s použitím kompenzačnej kvapaliny. Kompenzačnú kvapalinu sme pripravili pretrepávaním 50,0 ml fosforečnanového tlmivého roztokus hodnotou pH=7,0 s 0,0010 g aktívneho uhlia po dobu 15 min a následne ju prefiltrovali. Z nameraných hodnôt absorbancií sme vypočítali percento adsorbovanej látky.

### **Sledovanie priebehu adsorpcie v závislosti od koncentrácie roztoku látky**

Z každej skúmanej látky sme pripravili roztoky so šiestimi rôznymi koncentráciami. Po 0,0005 g aktívneho uhlia sme kvantitatívne prenesli 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 absorbanciu roztokov oproti kompenzačnej kvapaline, pripravenej rovnakým spôsobom bez skúmanej látky. Vyhodnotili sme závislosť naadsorbovaného množstva látky od koncentrácie.

### **Úprava oxidu hlinitého**

Päť gramov oxidu hlinitého sme vysušili do konštantnej hmotnosti v sušiarni 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  $c=5,5 \cdot 10^{-5}$  mol.l<sup>-1</sup>. Roztok sme 15 min pretrepávali pri teplote 20 °C a po odfiltrovaní oxidu hlinitého zmerali absorbanciu. Najvhodnejšie 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 pH=7,0, zmerali absorbanciu  $A_0$  a následne pridali 0,0100 g aktívneho uhlia. Roztoky sme pretrepávali pri teplote 20 °C 60 min, prefiltrovali, zmerali absorbanciu filtrátov, aktívne uhlie zachytené na filtračnom papieri sme vysušili do konštantnej hmotnosti v sušiarni pri teplote 40 °C. Z vysušených vzoriek sme navážili 0,0020 mg, vložili do Erlenmayerových baniek, pridali 50 ml tlmivého roztoku s hodnotou 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 absorbanciu filtrátu.

### **Výpočty**

Množstvo naviazanej látky na aktívne uhlie  $\beta$  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<sup>-1</sup>) a  $c_{eq}$  je rovnovážna koncentrácia nenaviazanej látky (mol.l<sup>-1</sup>).

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 absorpcné spektrum látok skupiny A vo fosforečnanovom tlmivom roztoku s hodnotou pH=7,0 v UF oblasti (190–350 nm) vykazuje tri absorpcné maximá pri vlnových dĺžkach 202; 238 a 282 nm. Látka 343-Ac má dve absorpcné maximá pri vlnovej dĺžke 200 nm a 230 nm, čo spôsobuje štrukturálnu odlišnosťou tohto derivátu od ostatných látok. Najvyššiu hodnotu mólového absorpcného koeficientu pri  $\lambda=230$  nm má látka 343-Ac ( $\epsilon=2037$  m<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup>). Hodnoty mólových absorpcných koeficientov pri  $\lambda=238$  nm klesajú od izopropyl- ( $\epsilon=1671$  m<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup>), alyl- ( $\epsilon=1357$  m<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup>), až po etyl-derivát ( $\epsilon=1070$  m<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup>), kym methyl-derivát má hodnotu e vyššiu ( $\epsilon=1874$  m<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup>).

Sledovaniu a vyhodnoteniu adsorpcie na aktívne uhlie predchádzala jeho úprava prepieraním v horúcej destilované vode prispôsobeným postupom uvedeným v literatúre<sup>4)</sup> a aktivácia oxidu hlinitého vysušením. U všetkých látok sme zistovali najprv potrebné množstvo adsorbantu a sledovali časový priebeh adsorpcie na aktívne uhlie. Ako vhodné množstvo adsorbantu 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 oscilovali okolo tejto hodnoty. V tabuľke 3 sú uvedené výsledné hodnoty štúdia adsorpcie študovaných látok na aktívne uhlie a oxid hlinitý. Z hodnôt  $\beta$ , 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 substituente 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 refazca, t.j. so stúpajúcou lipofilitou, narastala aj miera adsorpcie.

Rovnaké meranie sme pre porovnanie vykonali s iným adsorbentom – oxidom hlinitým. 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 refazcom bez násobných väzieb sa prakticky neadsorbovali. Vyššia bola adsorpcia izopropyl-derivátu, pričom najviac sa adsorboval alyl-derivát. Najlipofilnejší acetylovaný derivát sa na oxid hlinitý 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 hlinitého. Čas adsorpcie sa pohyboval medzi 60 a 105 min. Bola vyhodnotená závislosť log naadsorboveného množstva látky od log koncentrácie roztoku a pomocou Freundlichovej adsorpčnej izotermy sme vypočítali hodnoty väzbových konštánt. 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 konštánt. Z výsledkov vyplýva, že látky s najvyšším počtom uhlíkov sa dobre adsorbovali na aktívne uhlie aj z najzriedejších roztokov. Všeobecne sa percento adsorpcie látok zvyšovalo so znižujúcou sa koncentráciou látky v skúmanom roztoku. Hodnota väzbovej konštanty látky podľa Freundlichovho modelu vzrástala 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 vyuvoval 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 mimořiadny význam pre osud liečiva v organizme. Bolo preukázané<sup>4)</sup>, že rozdeľovací koeficient veľmi dobre koreluje s biologickou aktivitou liečiva a je používaný ako primárny parameter v QSAR štúdiach. Stanovenie roz-

deľovacieho koeficiente 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 mieri 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 experimentálne rozdeľovací koeficient nedá stanoviť.

Povrch aktívneho uhlia je hydrofóbny, ale tiež je mierne negatívne ionizovaný prítomnosťou malého množstva oxidov<sup>4)</sup>. 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 merítko 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 rýchlosťi desorpcie látky naviazanej na aktívne uhlie pomocou časovej závislosti. Vypočítali sme rýchlosť 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<sup>5)</sup>. Predpokladali sme, že rýchlosť konštantu sa bude znižovať so stúpajúcou lipofilitou. Z tohto predpokladu sa vymykala látka 143, ktorá hoci bola najhydrofilnejšia z celej súrady, desorbovala sa veľmi pomaly. Najnižšiu rýchlosť konštantu a najvyšší polčas desorpcie mala látka 443, pričom látka 343-Ac, ktorá z dôvodu substitúcie na volnej OH-skupine v postrannom bázickom refazci acylovom bola najlipofilnejšia, mala hodnotu rýchlosnej konštanty rovnako ako  $t_{1/2}$  priemernú v porovnaní s celou skupinou látok. Dve látky, ktoré mali súčasť rovnaký počet uhlíkov v postrannom acylovom refazci, ale odlišovali sa jeho štruktúrou, mali aj rozdielne hodnoty rýchlosných konštant a  $t_{1/2}$ . Alyl-derivát sa desorboval podstatne pomalej ako izopropyl-derivát, čo vyplýva aj z porovnania väzbových konštant týchto derivátov. Tento fenomén – desorpcia beta-blokátorov z aktívneho uhlia bola predmetom štúdia práce<sup>5)</sup>. 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 hlinitý

Látka	$\beta$ %	k Freundlich	k Langmuir	k (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}$ (h)	$\beta \cdot$ (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )
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 mоловých absorpčných koeficientov a sledovania časovej závislosti adsorpcie sledovaných látok na aktívne uhlie

Látka	$\lambda=270\text{ nm}$	priemerné $\epsilon$ ( $\text{m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ )	% 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	

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

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

Tab. 6. Väzbové konštanty k študovaných látok skupiny B

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

alkoxykarbamoylovým substituentom v polohe para bola hodnota mоловého absorpcného 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 mоловého absorpcného koeficientu so zvyšujúcim sa počtom atómov uhlíka v alkoxykarbamoylovom substituente s výnimkou methyl derivátov, ktorých hodnoty boli vyššie.

Stúdiu 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 roztoru. 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 oscilovali okolo tejto hodnoty. Výsledky stanovenia mоловých absorpcných 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  $c$  sú koncentrácie pred adsorpciou a po adsorpčii. Hodnota  $m$  je prepočítané naadsorbované množstvo látky na 1 g adsorbentu a 1000 ml roztoru. Hodnota  $\beta$  je naadsorbované množstvo látky z roztoru 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 oscilovalo 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 ( $\beta \%$ ), môžeme konštatovať, že antagonistický účinok látok na adrenergické účinky izoprenalínu na átrium (hodnoty  $pA_2$ ) koreluje s hodnotami  $\beta \%$ . 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. Mokrý, P., Csöllei, J., Račanská, E. et al.: Sborník příspěvků 30. Konference syntéza a analýza léčiv. Brno, 2001, s. 87.
3. Mokrý, 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.*

*Prijato ke zveřejnění 30. 1. 2004.*

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