

PŮVODNÍ PRÁCE

Štúdium lokálnych anestetík: Časť 205*

Štúdium stability heptakaíniumchloridu a karbizokaíniumchloridu zrýchleným neizotermickým testom

Studies of local anaesthetics: Part 205*

Studies of stability of heptacainium chloride and carbisocainium chloride using an accelerated non-isothermal test

Mária Stankovičová • Andrea Lašáková • Veronika Medlenová • Želmíra Bezáková • Jozef Čižmárik

Došlo 27. května 2014 / Přijato: 25. června 2014

Súhrn

Práca sa zaobrá štúdiom kinetiky alkalickej hydrolyzy a stability za neizotermických podmienok heptakaíniumchloridu a karbizokaíniumchloridu v prostredí vodno-ethanolového roztoku hydroxidu sodného $c = 0,1 \text{ mol/l}$ a tlivivých roztokov s hodnotami pH 7,0 a pH 8,0. Výsledky štúdia kinetiky hydrolyzy neizotermickým testom – rýchlosťné konštandy a hodnoty aktivačnej energie sú podkladom pre exaktné vyhodnotenie stability týchto potenciálnych liečív. Práca svojím zameraním nadvázuje na predchádzajúce štúdie týchto látok.

Kľúčové slová: heptakaíniumchlorid • karbizokaíniumchlorid • stabilita • neizotermická kinetika

Summary

The paper studies the kinetics of alkaline hydrolysis and stability under non-isothermal conditions of heptacainium chloride and carbisocainium chloride in the medium of aqueous-ethanolic solution of sodium hydroxide $c = 0.1 \text{ mol/l}$ and buffer solutions of values of

pH 7.0 and pH 8.0. The results of the study of the kinetics of hydrolysis by means of a non-isothermal test – rate constants and activation energy values served as the basis for exact evaluation of the stability of these potential pharmaceuticals. The objective of the paper links up with the previous studies of these substances.

Keywords: heptacainium chloride • carbisocainium chloride • stability • non-isothermal kinetics

Úvod

Študované látky heptakaíniumchlorid a karbizokaíniumchlorid

V rámci štúdia stability derivátov kyseliny fenylkarbámovej v práci hodnotíme heptakaíniumchlorid a karbizokaíniumchlorid, potenciálne liečivá s chemickým názvom: 1-2-(2-(heptyloxyfenylkarbamoyloxy))-etylpiridínumchlorid a N-(2-metyl-2-(2-heptyloxyfenylkarbamoyloxy)-etyl)-dietylamóniumchlorid. Látky boli pripravené na Katedre farmaceutickej chémie Farmaceutickej fakulty UK v Bratislave ako potenciálne liečivá, u ktorých bol preukázaný lokálnoanestetický a antídrysrytmický účinok^{1–4)}, preto boli pre výhodné terapeutické parametre podrobene mnogostrannému výskumu^{5–11)}.

Heptakaíniumchlorid bol pripravený v rámci štúdia vplyvu alkoxysubstitúcie na lokálne anestetickú účinnosť bázických esterov kyseliny fenylkarbámovej. Patrí do homologickej súriedie 30 látok, piperidinoylesterov kyseliny 2-, 3-, 4-alkoxy (metoxy až decyloxy) fenylkarbámovej¹⁾. Podrobne farmakologické testy ukázali, že táto látka je 100-krát účinnejšia pri povrchovej anestézii ako kokaín a 171-krát účinnejšia pri infiltráčnej anestézii ako štandard prokaín, pri toxicite 500 mg/kg. Výhodné farmakologické parametre heptakaínu boli dôvodom pre jeho hlbší farma-

doc. RNDr. Mária Stankovičová, CSc. (✉) • A. Lašáková • V. Medlenová • Ž. Bezáková • J. Čižmárik
Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR
e-mail: stankovicm@fpharm.uniba.sk

*Časť 204: Čes. slov. Farm. 2014; 63, 22–25.

kologický, morfologický a histologický výskum³⁾. Antiarytmická účinnosť heptakaínu sa experimentálne potvrdila po aplikácii arytmogénneho adrenalínu⁴⁾. Látka bola podrobenná štúdiu stability⁶⁾ a kinetike alkalickej hydrolyzy⁸⁾ aj v porovnaní s bázickými analógami heptakaínu^{9, 10)}. Novšie štúdie heptakaínumchloridu boli zamerané na separáciu metódou HPLC spolu s karbizokaíniumchloridom a pentakaínumchloridom¹¹⁾ ako aj s polohovými izomérami¹²⁾. Metóda HPLC sa využila aj pri štúdiu degradácie heptakaínumchloridu a karbizokaínumchloridu v moči, ľudskom a králičom sére¹³⁾. Štúdium interakcie homológov heptakaínumchloridu s biologickými membránami a ich lipidovými dvojvrstvami fosfatidylcholínu získanými z vaječného žltka sa pozorovali pomocou spin label ESR spektroskopie. Lokálne anestetický účinok a inhibičný účinok na aktivitu (Ca-Mg) ATPázy sarkoplazmatického retikula sa zvyšoval s počtom atómov uhlíka v alkyloxy substituente po heptyloxy a hexyloxy deriváte¹⁴⁾. Ďalšie práce boli zamerané na stanovenie kritickej micelárnej koncentrácie (CMC) heptakaínumchloridu a jeho derivátov pomocou spektrofotometrie v UV oblasti spektra v prítomnosti rôznych aditív^{15, 16)} a rozpúšťadiel¹⁷⁾. Pozornosť bola venovaná formulácii heptakaínumchloridu do hydrogélov na báze chitosanu¹⁸⁾, sledovaniu vplyvu pomocných látok na uvoľňovanie tohto liečiva a na jeho lokálne-anestetický účinok¹⁹⁾.

Karbizokaíniumchlorid bol pripravený zahriatím ekvimolárneho množstva bázického alkoholu a odpovedajúceho izokyanátu v prostredí bezvodého toluénu päťhodinovým zahrievaním zmesi. Po ochladení bol toluénový roztok pretrepaný vodou, toluénová vrstva vysušená, prefiltrovaná a toluén oddestilovaný. Zvyšok bol rozpustený v bezvodom éteri a konečné látka vo forme hydrochloridu alebo oxalátu boli získané pridaním ekvimolárneho množstva éterického roztoku suchého chlorovodíku alebo kyseliny šťavelovej. Látky boli prekryštalizované z vhodného rozpúšťadla a podrobenné ďalšiemu štúdiu²⁾. Index lokálnoanestetického účinku karbizokaínu pri povrchovej anestézii dosahuje hodnotu 251 pri porovnaní s účinnosťou kokaínu, pri infiltračnej anestézii hodnotu 416 pri porovnaní s účinnosťou prokainu. Látka vykazuje aj antiarytmickú účinnosť²⁾. V rámci komplexného štúdia karbizokaíniumchloridu boli vypracované niektoré postupy pre analytické hodnotenie substancie. Boli sledované termické vlastnosti, spektrálne charakteristiky, rozpustnosť a chromatografické chovanie. K stanoveniu obsahu bola navrhnutá acidimetrická titrácia v nevodnom prostredí, extrakčná titrácia v dvojfázovom systéme a extrakčné fotometrické stanovenie na základe tvorby iónového páru s farbivom⁵⁾. Ďalej bola hodnotená stabilita karbizokaíniumchloridu a jeho 1% vodného roztoku, ktoré boli pripravené v čase potreby pomocou skúšok odolnosti. Sledovali sa pôsobenie zmeny teploty, vplyv elektromagnetického žiarenia v UF oblasti spektra, vplyv kyslého prostredia za použitia kyseliny octovej, vplyv oxidačného skúmadla peroxidu vodíka o rôznej koncentrácií. Pre výhodnotenie testov sa zvolili fyzikálno-chemické metódy: tenkovrstvová chromatografia a spektrofotometria v ultrafialovej oblasti. Stabilita vodného roztoku karbizokaíniumchloridu s koncentráciou 0,1% sa sledovala v závislosti od času. Zmeny v zložení roztoku karbizokaínu, uchovávaného na svetle a v tme pri laboratórnej

teplote, sa sledovali v pravidelných mesačných intervaloch už spomenutými metodami. Merala sa absorbancia roztoku pri vlnovej dĺžke druhého absorpčného maxima. Roztok sa vyhodnocoval aj organoleptickej⁷⁾. Výsledky štúdia kinetiky alkalickej hydrolyzy karbizokaíniumchloridu v prostredí vodno-ethanolových roztokov hydroxidu sodného $c = 0,1 \text{ mol/l}$ ako aj v prostredí tlmivých roztokov sú v práci⁸⁾. Pozornosť bola venovaná aj HPLC separácii tejto látky^{11, 13)}. Lokálne anestetikum karbizokaín má chirálne centrum v spojovacom retazci, tvorí dva optické izoméry. Predpokladá sa, že tieto dva enantioméry majú rôzne farmakologické vlastnosti a biologické aktivity. Z tohto dôvodu bolo cieľom oddelenie enantiomérov pomocou HPLC s cyklodextrínom ako stacionárnej fázou²⁰⁾.

Neizotermické testy stability

Neizotermické testy stability boli navrhnuté ako atraktívny a alternatívny druh metód ku konvenčným izotermickým testom stability. Ich výhoda spočíva v určení kinetických parametrov reakcie pri jednom pokuse, čím sa skráti dĺžka jeho trvania. Hlavným princípom neizotermických testov je zmena teploty v priebehu pokusu pomocou vopred nastaveného programu, napr. s využitím teplotného gradientu. Skutočnosť, že sa teplota mení s časom, musí byť zohľadená pri vyčíslení rýchlosťi reakcie. Táto metóda má aj určité nevýhody. Jednou z nich sú náklady na meriaciu techniku a komplikovanějšie výhodnotenie pokusu, ktoré spočíva v matematickom vyjadrení diferenciálnych rovníc opisujúcich závislosť reakčnej rýchlosťi od teploty a času²¹⁾.

Mnohí autori opisali a navrhli rôzne teplotné programy rastu teploty. Jedným z nich bol aj Rogers, ktorý využíval logaritmický rast teploty v priebehu pokusu a použil nasledovnú teplotno-časovú funkciu²²⁾:

$$1/T_0 - 1/T_t = b \cdot \ln(1+t), \quad [1]$$

kde T_0 je teplota v K na začiatku experimentu, T_t je teplota v príslušnom čase t , t je čas (h) a b je konštanta úmernosti charakterizujúca rast teploty (K^{-1}).

Aplikovaním do Arrheniovej rovnice dostaneme²³⁾:

$$\ln f = \ln k_0 - \ln(1 + E_A \cdot b/R) + (1 + E_A \cdot b/R) \cdot \ln(1+t), \quad [2]$$

kde k_0 je rýchlosťná konštanta na začiatku experimentu, E_A je aktivačná energia, R je univerzálna plynová konštanta $8,315 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$, b je konštanta úmernosti charakterizujúca rast teploty a f je pre reakciu prvého poriadku ($\ln(A_0/A_t)$).

Nanášaním hodnôt $\ln(\ln A_0/A_t) = f[\ln(t+1)]$ dostaneme priamku, kde smernicou priamky je $[(E_A \cdot b/R) + 1]$ a úsek na osi y je rovný $\ln k_0 - \ln((E_A \cdot b/R) + 1)$. A_0 je absorbancia v čase $t = 0$, A_t je absorbancia v čase t . Pri známej hodnote konštanty úmernosti rastu teploty b a hodnote R môžeme vypočítať aktivačnú energiu rozkladnej reakcie a z úseku na osi y môžeme vypočítať k_0 . Pomocou hodnôt E_A a k_0 môžeme vypočítať rýchlosťnú konštantu pre zvolenú teplotu^{21, 23)} podľa vzťahu:

$$\ln k_{20} = \ln k_0 - E_A \cdot (1/T_1 - 1/T_2)/R \quad [3]$$

Pokusná časť

Študované látky, použité chemikálie a prístroje

Študované látky heptakaíniumchlorid, $M_r = 398,98$ a karbizokaíniumchlorid, $M_r = 400,99$ boli pripravené vo forme hydrochloridov na Katedre farmaceutickej chémie FaF UK^{1, 2)}. Všetky použité chemikálie boli čistoty p.a. Pre sledovanie priebehu spektier látok v UF oblasti spektra sme použili UV-1800 SHIMADZU UV Spektrofotometer a na temperovanie roztokov Termostat Memmert WB 10, Nemecko.

Sledovanie stability študovaných látok neizotermickým testom vo vodno-etanolovom roztoku NaOH

a v tlmiacich roztokoch s hodnotou pH 7,0 a pH 8,0

Roztoky študovaných látok s koncentráciou 0,001 mol/l sme podrobili hydrolýze vo vodno-etanolovom roztoku NaOH c = 0,1 mol/l, kde koncentrácia etylalkoholu bola 50 % V/V, vo vodno-etanolovom tlmiacom roztoku s hodnotou pH 7,0 a iónovou silou $\mu = 0,1 \text{ mol/l}$ pripravenom z 0,58 g NaOH, 3,40 g KH₂PO₄ a 0,78 g KCl na celkový objem 500,0 ml v zmesi prevarenej destilovanej vody a s objemom 250,0 ml etylalkoholu; vo vodno-etanolovom tlmiacom roztoku s hodnotou pH 8,0 a iónovou silou $\mu = 0,1 \text{ mol/l}$ pripravenom rovnakým spôsobom z 0,92 g NaOH, 3,40 g KH₂PO₄ a 0,145 g KCl. Priebeh hydrolýzy sme sledovali pomocou spektrofotometrie v UV oblasti spektra. Spektrum pripravených roztokov sme zmerali a zaznamenali absorbanciu pri štyroch vlnových dĺžkach – 280 nm, 236 nm, 294 nm a 296 nm oproti slepému roztoku. Táto absorbancia prislúchala hodnote A_0 v čase t = 0 h. Roztok sme preliali do 100,0 ml

odmernej banky a vložili do vytemperovaného termostatu na požadovanú teplotu. V rámci experimentu sme v určitých časových intervaloch postupne odoberali vzorku, ochladili ju na laboratórnu teplotu, zmerali jej absorbanciu pri štyroch vlnových dĺžkach 280 nm, 236,60 nm, 294 nm a 296 nm oproti slepému roztoku a zvyšovali teplotu. Pre uvedené intervale rastu teploty sme zvlášť vyhodnotili konštanty úmernosti rastu teploty b podľa rovnice [1]. Z nameraných hodnôt absorbancie sme pomocou rovnice [2] vyhodnotili neizotermický test stability študovaných látok.

Výsledky a diskusia

Heptakaíniumchlorid

Princípom neizotermických testov je zvyšovanie teploty v pravidelných časových intervaloch podľa zvoleného teplotného programu. Výhoda použitia tejto progressívnej neizotermickej kinetiky spočíva v získaní hodnôt potrebných pre určenie kinetických koeficientov rozkladných reakcií, resp. v predpovedaní stability za oveľa kratší čas v priebehu jedného pokusu. V priebehu sledovania kinetiky alkalickej hydrolýzy vo vodno-etanolovom roztoku NaOH (c = 0,1 mol/l) s koncentráciou etanolu 50 % V/V sme odoberali vzorku každých 20 min a zvyšovali teplotu v rozsahu 40–82 °C, každých 30 min sme zvyšovali teplotu v rozsahu 66–90 °C, a každých 40 min v rozsahu 66–88 °C. Na začiatku pokusu (t = 0 h) sme zmerali absorbanciu A_0 vzorky, ktorú sme ešte nepodrobili hydrolýze pri vlnových dĺžkach $\lambda = 236 \text{ nm}$; 280 nm; 294 nm; 296 nm. Pri rovnakých vlnových dĺžkach sme postupne zaznamenávali A v príslušnom

Tab. 1. Hodnoty b (K^{-1}) pre rast teploty a koeficienty lineárnych závislostí na výpočet hodnôt E_A ($kJ \cdot mol^{-1}$) a k_0 (h^{-1}) hydrolýzy heptakaíniumchloridu za neizotermických podmienok

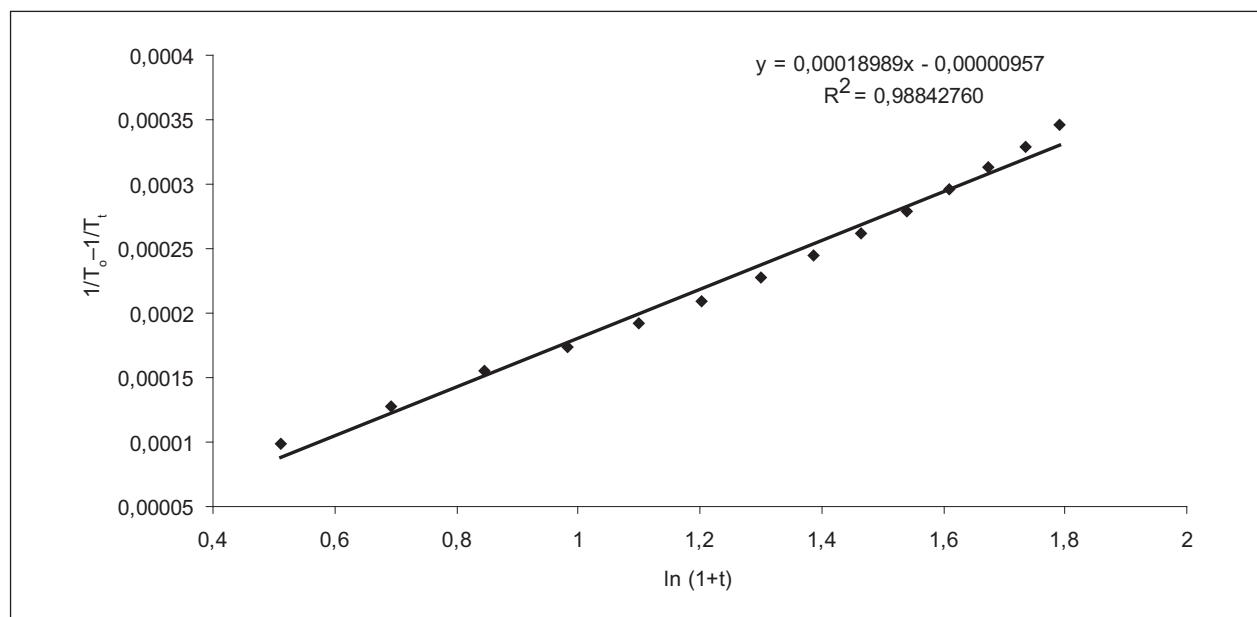
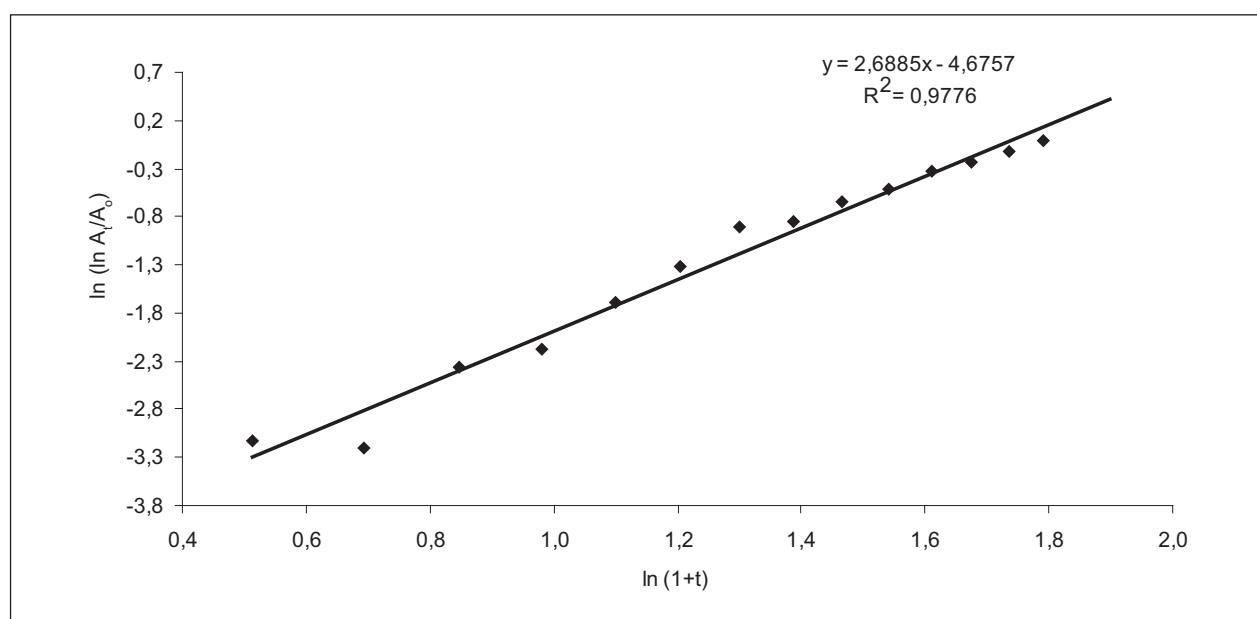
Rozsah teplôt (°C)	Krivka rastu teploty			Krivka závislosti $\ln(\ln(A_0/A_t))$ od $\ln(1+t)$			
	b (K^{-1})	n	r	a_0	a_1	n	r
NaOH 0,1 mol/l							
40–82	$1,90 \times 10^{-4}$	14	0,994	-4,68	2,69	14	0,989
66–90	$1,12 \times 10^{-4}$	11	0,983	-3,69	1,85	11	0,998
66–88	$9,20 \times 10^{-5}$	9	0,983	-3,58	1,70	9	0,998
pH 7							
66–86	$1,33 \times 10^{-4}$	6	0,997	-6,74	2,42	6	0,912
66–86	$9,55 \times 10^{-5}$	6	0,988	-6,57	2,00	6	0,925
pH 8							
60–86	$1,24 \times 10^{-4}$	7	0,992	-6,35	2,16	7	0,817
66–86	$1,02 \times 10^{-4}$	5	0,993	-5,94	1,90	5	0,950

Tab. 2. Prehľad výsledkov štúdia stability heptakaíniumchloridu vo vodno-etanolovom roztoku NaOH c = 0,1 mol/l pri neizotermickom teste

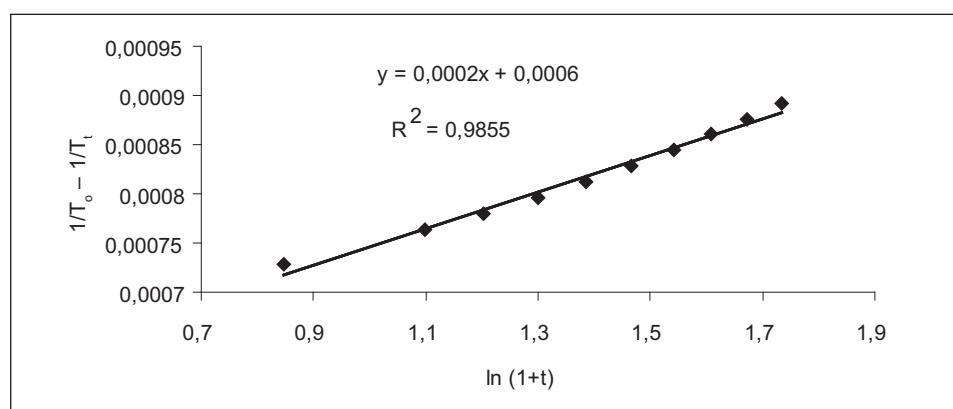
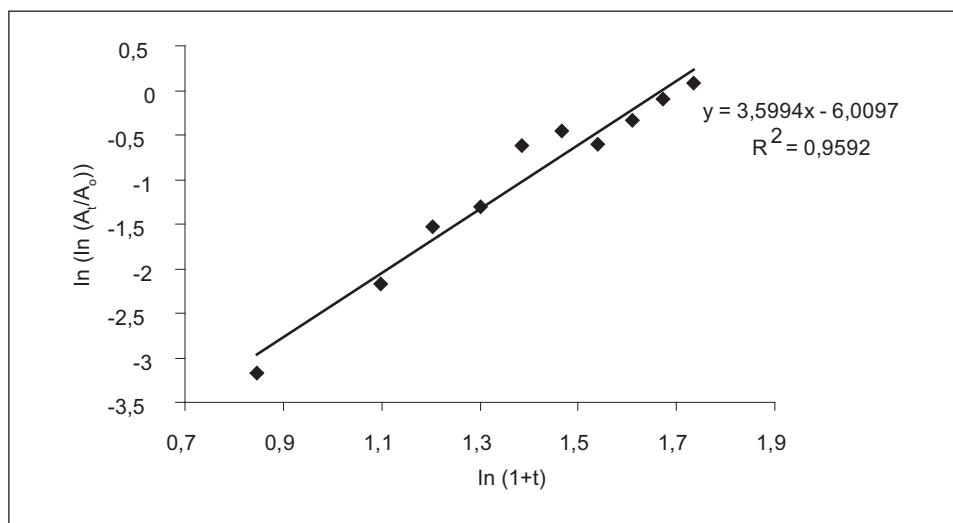
Rozsah teplôt (°C)	Rýchlosť konštanty k_0 (h^{-1}) pri začiatok teplote	Polčas rozkladu $t_{1/2}$ (h)	Aktivačná energia E_A (kJ/mol)	Rýchlosť konštanty k_{20} (h^{-1}) pri 20 °C	Polčas rozkladu $t_{1/2}$ (h)
40–82	$2,505 \times 10^{-2}$	27,7	73,9	$3,54 \times 10^{-3}$	195,5
66–90	$4,619 \times 10^{-2}$	15,0	63,6	$1,37 \times 10^{-3}$	506,1
66–88	$4,741 \times 10^{-2}$	14,6	62,9	$1,46 \times 10^{-3}$	474,3

Tab. 3. Prehľad výsledkov štúdia stability heptakaíniumchloridu v tlmivých roztokoch pri neizotermickej hydrolóze

Rozsah teplôt (°C)	Číslo merania	Rýchlosť konštanty k_0 (h ⁻¹) pri začiatocnej teplote	Polčas rozkladu $t_{1/2}$ (h)	Aktivačná energia E_A (kJ/mol)	Rýchlosť konštanty k_{20} (h ⁻¹) pri 20 °C	Polčas rozkladu $t_{1/2}$ (h)
pH 7,0						
66–86	1	$2,88 \times 10^{-3}$	240,6	89,1	$2,08 \times 10^{-5}$	33270
	2	$2,79 \times 10^{-3}$	248,4	87,1	$2,25 \times 10^{-5}$	30746
pH 8,0						
60–86	1	$3,76 \times 10^{-3}$	184,3	77,6	$8,23 \times 10^{-5}$	8420,4
66–86	1	$4,99 \times 10^{-3}$	138,9	73,8	$8,19 \times 10^{-5}$	8458,7

Graf 1. Rast teploty (K⁻¹) v rozsahu 40–82 °C pre heptakaíniumchlorid

Graf 2. Vyhodnotenie neizotermického testu heptakaíniumchloridu v rozsahu teplôt 40–82 °C v prostredí vodno-ethanolového roztoku hydroxidu sodného c = 0,1 mol/l

Graf 3. Rast teploty (K^{-1}) v rozsahu 60–88 °C pre karbizokaíniumchloridGraf 4. Vyhodnotenie neizotermického testu karbizokaíniumchloridu v rozsahu teplôt 60–88 °C v prostredí vodno-ethanolového roztoku hydroxidu sodného $c = 0,1 \text{ mol/l}$ Tab. 4. Hodnoty b (K^{-1}) pre rast teploty a koeficienty lineárnych závislostí na výpočet hodnôt E_A ($kJ \cdot mol^{-1}$) a k_0 (h^{-1}) hydrolýzy karbizokaíniumchloridu za neizotermických podmienok

Rozsah teplôt (°C)	Krivka rastu teploty			Krivka závislosti $\ln(\ln(A_0/A_t))$ od $\ln(1+t)$			
	b (K^{-1})	n	r	a_0	a_1	n	r
NaOH 0,1 mol/l							
60–88	$1,86 \times 10^{-4}$	10	0,993	-6,01	3,60	10	0,979
pH 7,0							
66–88	$1,60 \times 10^{-4}$	5	0,996	-7,65	3,42	5	0,961
pH 8,0							
66–88	$1,28 \times 10^{-4}$	5	0,997	-6,10	2,81	5	0,997

čase. Pre každý teplotný program sme vykonali dve paralelné merania, v práci uvádzame výsledky len z jedného merania pre daný interval teplôt. Pre zistenie hodnoty aktivačnej energie bolo potrebné vypočítať pre každé meranie rast teploty b (odvodený z Rogersovho vzťahu [1]), ktorý bol číselne vyjadrený smernicou priamky funkcie $1/T_0 - 1/T_t = f[\ln(1+t)]$, kde T_0 je termodynamická teplota na začiatku pokusu, T_t v príslušnom čase t . Rozborom nameraných hodnôt absorbancií sme zistili, že je výhodnejšie kvôli eliminácii pozadia použiť rozdiel

absorbancií pri vlnových dĺžkach ($A_{280 \text{ nm}} - A_{294 \text{ nm}}$) pri teplotnom programe v rozsahu teplôt 66–90 °C, 66–88 °C. Pri meraní v rozsahu teplôt 40–82 °C sme využili absorbanciu nameranú pri vlnovej dĺžke $\lambda = 294 \text{ nm}$, ktorá počas celého experimentu rástla. Pre výpočty rýchlosťných konštánt hydrolýzy k_0 pri začiatočnej teplote sme použili lineárnu časť závislosti funkcie $\ln[\ln(A_t/A_0)] = f[\ln(1+t)]$ pre rozsah teplôt 66–90°C, 66–88 °C, $\ln[\ln(A_t/A_0)] = f[\ln(1+t)]$ pre rozsah teplôt 40–82 °C. Takýto postup je doporučený na elimináciu

Tab. 5. Prehľad výsledkov štúdia stability karbizokaíniumchloridu v roztoku hydroxidu sodného $c = 0,1 \text{ mol/l}$ a v tlmivých roztokoch pri neizotermickej hydrolýze

Rozsah teplôt (°C)	Rýchlosť konštanty $k_0 (\text{h}^{-1})$ pri začiatke teplote	Polčas rozkladu $t_{1/2} (\text{h})$	Aktivačná energia $E_A (\text{kJ/mol})$	Rýchlosť konštanty $k_{20} (\text{h}^{-1})$ pri 20 °C	Polčas rozkladu $t_{1/2} (\text{h})$
NaOH 0,1 mol/l					
60–88	$8,86 \times 10^{-3}$	78,2	116,5	$2,84 \times 10^{-5}$	24439
pH 7,0					
66–86	$1,63 \times 10^{-3}$	425	126,1	$1,52 \times 10^{-6}$	455211
pH 8,0					
66–86	$6,31 \times 10^{-3}$	110	117,3	$9,59 \times 10^{-6}$	72267

prípadných odchýliek od linearity autormi Kerstenom a Göberom²¹⁾. Hodnoty rýchlosťných konštant pri začiatke teplote sme vypočítali podľa rovnice [2], kde výraz $[\ln k_0 - \ln (1 + E_A \cdot b/R)]$ predstavuje úsek priamky uvedenej funkcie. Hodnotu aktivačnej energie E_A sme vypočítali zo smernice priamky, s použitím b , konštanty úmernosti charakterizujúcej rast teploty a R univerzálnej plynovej konštanty. Z kinetickej rovnice 1. poriadku sme vypočítali príslušný polčas rozkladu chemickej reakcie $t_{1/2}$. Podľa rovnice [3] sme vypočítali rýchlosťnú konštantu reakcie pri $t = 20^\circ\text{C}$. V tabuľke 1 sú uvedené koeficienty lineárnych závislostí pre rovnice [2] a [3]. Hodnota a_1 je smernica, a_0 je úsek, n je počet meraní, r je korelačný koeficient. Výsledné hodnoty rýchlosťných konštant k_0 , polčasu rozkladu spolu s aktivačnými parametrami pre hydrolýzu heptakaíniumchloridu vo vodno-ethanolovom roztoku NaOH $c = 0,1 \text{ mol/l}$ sú zhrnuté v tabuľke 2. V tabuľke 3 sú uvedené výsledky stability v tlmivých roztokoch. V grafe 1 sú uvedené závislosti pre rast teploty v intervale 40–82 °C v grafe 2 je príklad vyhodnotenia neizotermického testu.

Dosiahnuté výsledky štúdia priebehu alkalickej hydrolýzy heptakaíniumchloridu neizotermickým testom v intervale teplôt v rozsahu 40–82 °C sa približne zhodujú s už dosiahnutými výsledkami pri izotermickom teste v práci⁸⁾, kde výsledná hodnota aktivačnej energie $E_A = 78,2 \text{ kJ/mol}$ a rýchlosťná konštantă 1. poriadku pri teplote 40 °C je $1,83 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$.

Karbizokaíniumchlorid

Priebeh hydrolýzy karbizokaíniumchloridu za neizotermických podmienok sme vyhodnocovali pomocou spektrofotometrie v ultrafialovej oblasti v prostredí vodno-ethanolového roztoku hydroxidu sodného s koncentráciou $c = 0,1 \text{ mol/l}$ a v tlmivých roztokoch s hodnotami pH 7,0 a pH 8,0. Priebeh hydrolýzy sme sledovali v intervale rastu teploty 60–88 °C v prostredí hydroxidu sodného 0,1 mol/l a v intervale 66–86 °C v prostredí tlmivých roztokov. Pre získanie presnejších výsledkov boli uskutočnené dve paralelé merania, v prostredí tlmivých roztokov tri merania. Predchádzajúce výsledky štúdia kinetiky hydrolýzy tejto látky poukázali, že rýchlosť reakcie je nižšia v porovnaní s heptakaínom. V spojovacom refazci v polohe α methyl tieni karbamátovú funkčnú skupinu, a tým znižuje možnosť prístupu OH⁻ iónov k nej. Pri nižších teplotách sa hodnoty absorbancií karbizokaínu menia len nepatrne aj napriek niekoľkohodinovému

zahrevaniu, resp. sa vracajú na počiatok hodnotu⁸⁾. Preto sme zvolili vyššiu teplotu na začiatku reakcie. Príklad rastu teploty v rozsahu teplôt 60–88 °C je v grafe 3. V grafe 4 je príklad vyhodnotenia neizotermického testu hydrolýzy karbizokaíniumchloridu v prostredí hydroxidu sodného 0,1 mol/l pri neizotermickej hydrolýze v rozsahu teplôt 60–88 °C pri vlnovej dĺžke 294 nm. V tabuľkách 4 a 5 sú výsledky hydrolýzy karbizokaíniumchloridu za neizotermických podmienok v uvedených prostrediach.

Porovnaním výsledkov štúdia kinetiky hydrolýzy karbizokaíniumchloridu za neizotermických podmienok s výsledkami štúdia dosiahnutými v experimentoch za izotermických podmienok⁸⁾ môžeme konštatovať, že hodnota aktivačnej energie v práci⁸⁾ sa zhoduje s výsledkom neizotermického testu. Rovnako hodnoty rýchlosťných konštant v prostredí tlmivého roztoku pH 7,0 a v prostredí hydroxidu sodného 0,1 mol/l sú rádovo blízke.

Metóda štúdia stability liečiv neizotermickým testom má výhodu v tom, že v rámci jedného experimentu sa dajú získať parametre potrebné na výpočet času použiteľnosti liečiva, čím sa ušetrí čas aj energia. Na druhej strane je nevyhnutné si vopred zistiť vhodné podmienky experimentu pre študované liečivo, na čo je potrebné štúdium stability, resp. kinetiky hydrolýzy za izotermických podmienok.

Stret záujmov: žiadny.

Literatúra

- Čižmárik J., Borovanský A., Švec P. Štúdium lokálnych anestetík LII. Piperydinoylestery kyselín alkoxyfenylkarbámových. Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae 1976; 29, 76–77.
- Benes P., Švec P., Kozlovský J., Borovanský A. Bazické estery kyselin o-alkoxykarbanilových s lokálne anestetickým a antiarytmickým účinkom. Čes. slov. Farm. 1978; 27, 167–172.
- Švec P., Čižmárik J., Béderová E., Borovanský A. Štúdium lokálnych anestetík LIII. Farmakologické vlastnosti heptakaínu. Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae 1976; 29, 96–99.
- Kozlovský J., Čižmárik J., Pešák M., Inczinger F., Borovanský A. Antiarrhythmic activity of heptacaine and some of its derivatives. Arzneim.-Forsch 1982; 32, 1032–1036.
- Blešová M., Bachratá M., Bezákova Ž., Benes L., Borovanský A. Analytické hodnocení karbizokaíniumchloridu. Čes. slov. Farm. 1985; 34, 163–167.
- Bezákova Ž., Čižmárik J., Blešová M., Bachratá M., Borovanský A. Štúdium lokálnych anestetík. LXXXII. Stabilita heptakaíniumchloridu. Farm. Obzor 1986; 55, 19–24.
- Bezákova Ž., Bachratá M., Blešová M., Borovanský A. Stabilita

- karbizokaíniumchloridu a pentakaíniumchloridu. Farm. Obzor 1986; 55, 195–203.
8. Stankovičová M., Bachratá M., Bezákova Ž., Blešová M., Čižmárik J., Borovanský A. Štúdium kinetiky alkalickej hydrolyzy karbizokaíniumchloridu, pentakaíniumchloridu a hepta - kaíniumchloridu. Čes. slov. Farm. 1987; 36, 9–15.
 9. Stankovičová M., Čižmárik J., Bachratá M. Kinetics of alkaline hydrolysis of heptacaine chloride basic analogues. Chem. Papers 1990; 44, 171–176.
 10. Stankovičová M., Bezákova Ž., Lukášová-Masná P., Lukáš L. Kinetics of alkaline hydrolysis of potential local anaesthetics – The basic esters of phenylcarbamic acids. Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae. 2009; 56, 128–135.
 11. Čižmárik J., Lehotay J., Bednáriková A. Štúdium lokálnych anestetík CLVII. Chromatografické vlastnosti pentakaínu, karbizaínu, heptakaínu a jeho 3- a 4-polohových izomérov v RP systéme HPLC. Čes. slov. Farm. 2001; 50, 233–237.
 12. Lehotay J., Čižmárik J., Hromuláková K. HPLC of heptacaine position isomers. Pharmazie 1996; 51, 731–733.
 13. Lehotay J., Čižmárik J., Branšteterová E. Study of local anaesthetics. Part 128. HPLC study of the degradation of heptacaine and carbisocaine in urine, human and rabbit serums. Acta Pharmacologica Hungarica, 1995; 65, 95–96.
 14. Gallová J., Andriamainty F., Uhríková D., Balgavý P. Interaction of local anesthetic heptacaine homologs with phosphatidylcholine bilayers: spin label ESR study. Biochim. Biophys. Acta – Biomembranes. 1997; 1325, 189–196.
 15. Andriamainty F., Čižmárik J., Malík I., Horváth S. Štúdium lokálnych anestetík: Časť 183. Micelizácia a termodynamické parametre heptakaíniumchloridu v prostredí KBr. Čes. slov. Farm. 2008; 57, 119–125.
 16. Gališinová J., Čižmárik J., Andriamainty F., Malík I. Štúdium lokálnych anestetík: Časť 193. Štúdium vplyvu teploty a prídatku soli na micelizáciu heptakaínium-perchlorátu vo vodnom prostredí. Čes. slov. Farm. 2010; 59, 272–276.
 17. Čižmárik J., Andriamainty F., Malík I., Sedlárová E. Štúdium lokálnych anestetík. Časť 176. Štúdium micelizácie a termodynamických parametrov heptakaíniumchloridu vo vodnom a alkoholickom prostredí. Farm. Obzor 2007; 76, 133–138.
 18. Čižmárik J., Vitková Z., Herdová P. Štúdium lokálnych anestetík: Časť 196. Formulation of the local anaesthetic heptacaine into hydrogel on the basis of chitosan. Čes. slov. Farm. 2012; 61, 60–61.
 19. Vitková Z., Gardavská K., Čižmárik J., Rak J. Influence of auxiliary substances on the release of heptacaine from the drug form. Acta Pharmacologica Hungarica. 1996; 66, 191–195.
 20. Čižmárik J., Lehotay J., Hromuláková K., Pokorná M., Lacuška M. HPLC separation of enantiomers of carbisocaine. Pharmazie 1997; 52, 402.
 21. Kersten D., Göber B. Chemische Stabilitätsprüfung von Arzneimitteln im Lang- und Kurzzeittest-Methodenvergleich. Pharmazie 1984; 39, 218–219.
 22. Rogers A. R. An accelerated storage test with programmed temperature rise. J. Pharm. Pharmacol. 1963; 15, 101T–105T.
 23. Beno P., Truplová E., Ostrovská V., Stankovičová M. Stabilita liečív a liekov. 1. vyd. Bratislava: Veda 2003.

**FN Brno, Odbor obchodu a marketingu
Oddělení nákupu
Jihlavská 20, Brno**

vyhlašuje výběrové řízení na obsazení pracovní pozice

VEDOUCÍHO ODDĚLENÍ NÁKUPU

Kvalifikační předpoklady:

- ukončené VŠ vzdělání v oboru farmacie
- se specializací v oboru nemocniční lékárenství nebo klinická farmacie
- praxe v lékárně min. 3 roky, praxe v nemocniční lékárně výhodou
- morální a občanská bezúhonnost

Náplň pracovní pozice:

- tvorba specifických koncepcních záměrů v oblasti zdravotnických prostředků, koordinace plnění závazků ze smluv, včetně participace na jejich tvorbě,
- koordinace při tvorbě pozitivních listů (hospitalizační, ambulantní),
- vedení obchodních jednání s dodavateli, provádění revize současného stavu a návrh řešení v oblasti farmacie, zdravotnických materiálů, včetně speciálního,
- koordinaci činností s vedoucí nemocniční lékárny a vedoucí úseku zdravotnického materiálu
- tvorba a koncepce obchodního zaměření organizace.

Nabízíme:

- práci v příjemném prostředí
- zaměstnanecké výhody

Nástup:

Kontakt: Profesní životopis včetně motivačního dopisu a osobního dotazníku zasílejte náměstkovi pro obchod a marketing panu Pavlu Zemánkovi, e-mail: [pavel.zemanek\(zavinac\)ex.fnbrno.cz](mailto:pavel.zemanek(zavinac)ex.fnbrno.cz) do 31. 8. 2014.