

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie



**HODNOCENÍ VLASTNOSTÍ POVRCHOVĚ AKTIVNÍCH
LÁTEK**

SURFACE ACTIVE COMPOUNDS AND EVALUATION OF ITS PROPERTIES

Diplomová práce

Hradec Králové 2023

Jana Heinrichová

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Dne 5. 5. 2023 v Hradci Králové

Jana Heinrichová

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat vedoucímu mé diplomové práce PharmDr. Ondřeji Holasovi, PhD. a svému konzultantovi PharmDr. Janu Markovi, PhD za odborné vedení práce. Dále bych chtěla poděkovat kolektivu v laboratoři v Centru biomedicínského výzkumu Fakultní nemocnice v Hradci Králové a stejně tak na Katedře farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty UK za pomoc při vypracování praktické části diplomové práce. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat mému partnerovi a rodině, kteří mě nejen při psaní diplomové práce, ale i v průběhu celého studia podporovali.

OBSAH

1.	ABSTRAKT.....	6
2.	ABSTRACT.....	7
3.	SEZNAM ZKRATEK.....	8
4.	ÚVOD.....	9
5.	CÍL PRÁCE.....	10
6.	TEORETICKÁ ČÁST.....	11
6.1.	Povrchově aktivní látky.....	11
6.2.	Vlastnosti povrchově aktivních látek.....	12
6.2.1.	Snížení povrchového napětí.....	12
6.2.2.	Detergenční účinek.....	13
6.2.3.	Rozpustnost povrchově aktivních látek.....	14
6.3.	Rozdělení povrchově aktivních látek dle povahy hydrofilní části.....	14
6.3.1.	Anionické.....	15
6.3.2.	Kationické.....	15
6.3.3.	Amfoterní.....	15
6.3.4.	Neionické.....	16
6.4.	Rozdělení dle hodnoty hydrofilně-lipofilní rovnováhy.....	16
6.5.	Využití povrchově aktivních látek.....	17
6.6.	Vybraní zástupci.....	18
6.6.1.	Kvarterní amoniové sloučeniny (QAC).....	18
6.7.	Micely.....	24
6.7.1.	Vznik micel.....	25
6.7.2.	Kritická micelární koncentrace.....	26
6.7.3.	Metody stanovení CMC.....	26
6.7.4.	Vliv struktury molekuly tenzidu na CMC.....	31
6.7.5.	Vliv teploty na CMC.....	31
6.7.6.	Vliv pH na CMC.....	32
6.7.7.	Vliv příměsí.....	32
7.	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	33
7.1.	Stanovení CMC konduktometrickou metodou.....	33
7.1.1.	Použité chemikálie.....	33
7.1.2.	Přístrojové vybavení.....	35
7.1.3.	Průběh měření.....	36
7.1.4.	Výpočet CMC.....	37
7.2.	Stanovení CMC měřením povrchového napětí.....	38

7.2.1. Použité chemikálie	38
7.2.2. Přístrojové vybavení.....	39
7.2.3. Průběh měření	39
7.2.4. Výpočet CMC	41
8. VÝSLEDKY	42
9. DISKUSE.....	53
9.1. Stanovení CMC konduktometrickou metodou	53
9.2. Stanovení CMC měřením povrchového napětí	54
9.3. Porovnání výsledků	54
10. ZÁVĚR	56
11. LITERATURA.....	57

1. ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Školitel: PharmDr. Ondřej Holas, PhD.

Konzultant: PharmDr. Jan Marek, PhD.

Posluchač: Heinrichová Jana

Název diplomové práce: Hodnocení vlastností povrchově aktivních látek

Teoretická část práce je zaměřena na vlastnosti povrchově aktivních látek, jejich rozdělení a využití. V této části jsou také charakterizovány micely, kritická micelární koncentrace, metody jejího stanovení a faktory, jež ji ovlivňují.

V experimentální části byla u dvou homologních řad látek typu kvarterních amoniových solí (benzalkoniumchloridy a benzoxoniumchloridy) hodnocena kritická micelární koncentrace (CMC) konduktometrickou metodou. Bylo sledováno několik parametrů (délka postranního řetězce, teplota, pH) a jejich vliv na hodnotu kritické micelární koncentrace. Dále bylo u těchto látek provedeno měření kritické micelární koncentrace pomocí Wilhelmyho destičky pro porovnání obou metod. Byl ověřen vztah mezi klesající hodnotou kritické micelární koncentrace a narůstající délkou alkylového řetězce. Současně s tím byla ověřena závislost CMC na změně teploty a pH. Na závěr byla porovnána konduktometrická metoda stanovení CMC s Wilhelmyho destičkovou metodou a byly posouzeny jejich výhody a nevýhody.

2. ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Pharmaceutical Technology

Mentor: PharmDr. Ondřej Holas, PhD.

Consultant: PharmDr. Jan Marek, PhD.

Student: Jana Heinrichová

Title of Thesis: Surface active compounds and evaluation of its properties

The theoretical part of the thesis is focused on the properties of surfactants, their distribution, and their use. In this part, micelles, critical micelle concentration, methods of its determination and factors influencing it are also characterized.

In the experimental part, the critical micelle concentration (CMC) of two homologous series of quaternary ammonium salts (benzalkonium chlorides and benzoxonium chlorides) was evaluated by a conductometric method. Several parameters (side chain length, temperature, pH) and their influence on the critical micelle concentration value were monitored. Furthermore, the critical micelle concentration of these substances was measured using a Wilhelmy plate to compare the two methods. The relationship between decreasing critical micelle concentration value and increasing alkyl chain length was verified. At the same time, the dependence of CMC on temperature and pH change was verified. Finally, the conductometric method of CMC determination was compared with the Wilhelmy plate method, and their advantages and disadvantages were assessed.

3. SEZNAM ZKRATEK

BAC	benzalkoniumchlorid
BOX	benzoxoniumchlorid
CMC	kritická micelární koncentrace (Critical micelle concentration)
CTAB	hexadecyltrimethylamoniumbromid
FN HK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
HLB	hydrofilně lipofilní rovnováha (Hydrophilic-lipophilic balance)
o/v	emulze typu olej ve vodě
PAL	povrchově aktivní látky
QAC	kvarterní amoniové sloučeniny (Quarternary ammonium compounds)
t	teplota
v/o	emulze typu voda v oleji

4. ÚVOD

Povrchově aktivní látky jsou širokou a stále se rozvíjející skupinou látek. Jejich využití je rozsáhlé a setkáváme se s nimi prakticky každý den. Svou významnou roli mají nejen v kosmetickém průmyslu, kde jsou součástí obličejových čistících prostředků, šampónů, kondicionérů či krémů, ale i v dalších odvětvích jako je potravinářský, papírenský, chemický či textilní průmysl. (Guin et al. 2022, s. 1–25)

Obrovské využití mají i ve farmaceutickém průmyslu, kde jsou využívány jako pomocné látky při přípravě emulzí, suspenzí, tablet či tobolek. Také hrají důležitou roli při průniku léčiva přes buněčnou membránu a využití mají i při přípravě léčiv s prodlouženým uvolňováním. (Myers 2006, s. 1–28)

V současné době, kdy je společnostmi kladen důraz na udržitelnost a obnovitelnost zdrojů, jsou významnou oblastí výzkumu povrchově aktivních látek i tzv. biosurfaktanty. Jedná se o povrchově aktivní látky přírodního původu, jež jsou biologicky odbouratelné. (Farias et al. 2021, s. 28–39)

Povrchově aktivní látky na bázi kvarterních amoniových sloučenin jsou významnou skupinou zejména díky jejich vynikajícím mikrobicidním účinkům. Jsou tedy využívány jako dezinfekční prostředky, které byly hojně používány například při nedávné pandemii Covid-19. (Hughes et al. 2023, s. 1–5)

V posledních letech byla zkoumána také jejich účinnost na biologický rozklad organofosfátových pesticidů, jakožto nebezpečných toxických látek. Biologický rozklad těchto sloučenin je opět krokem vpřed v oblasti životního prostředí a udržitelné chemie. (Sharma et al. 2016, s. 6962–6973)

5. CÍL PRÁCE

Cílem teoretické části této práce je shrnutí poznatků o tenzidech, jejich struktuře, vlastnostech a využití. Dále bude v této části rozebrána problematika micel, jejich tvorba, struktura, stanovení kritické micelární koncentrace a faktory ovlivňující její hodnoty. V neposlední řadě zde bude podrobněji rozebrána skupina látek typu kvarterních amoniových solí, jejich struktura, vlastnosti a využití.

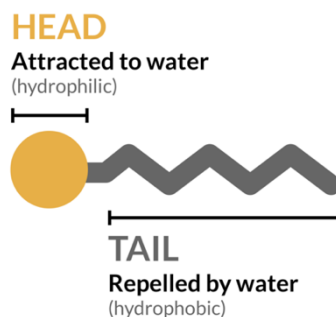
Cílem experimentální části práce je měření kritické micelární koncentrace (CMC) u látek typu komerčních kvarterních amoniových solí konduktometrickou metodou a zjištění vlivu chemické struktury látky a okolního prostředí (teplota, pH) na změnu její hodnoty. Dalším cílem práce je srovnání konduktometrické metody s Wilhelmyho destičkovou metodou.

6. TEORETICKÁ ČÁST

6.1. Povrchově aktivní látky

Povrchově aktivní látky nebo také tenzidy, jsou amfifilní sloučeniny, jež jsou složeny z hydrofilní a hydrofobní části, jak je zobrazeno na obrázku č. 1. Původ slova tenzid pochází z latinského slova *tendere*, tedy napínat či natahovat. (Bährle-Rapp 2012, s. 574–575). Dalším označením pro povrchově aktivní látku je slovo surfaktant pocházející z anglického *surface-active agent*. Z historického hlediska byly surfaktanty používány především jako součást čistících prostředků v současné době však mají mnohem širší uplatnění. Jejich hlavním mechanismem účinku je snížení povrchového napětí na rozhraní fází. (Fait et al. 2019, s. 97–112)

Hydrofilní část PAL je tvořena kladně či záporně nabitou funkční skupinou nebo více skupinami, dle náboje jsou tenzidy dále klasifikovány. Hydrofobní část je zpravidla tvořena lineárním či rozvětveným alkylem nebo alkylarylem. Tato část obsahuje 8 až 22 atomů uhlíku, nejčastěji 12 až 18. (Šmidrkal 2020, s. 19–20)



Obrázek č. 1: Struktura molekuly PAL složená z hydrofilní hlavy a hydrofobního ocasu.

(Eisha 2020)

Díky svému amfifilnímu charakteru mají tenzidy tendenci migrovat na rozhraní fází a orientovat se vždy tak, aby hydrofilní část směřovala do polární fáze a hydrofobní část do fáze nepolární. (Shah et al. 2016, s. 6042–6074) To jim umožňuje snížit volnou energii na rozhraní fází a tím snížit povrchové napětí polárních kapalin či mezipovrchové napětí mezi polární a nepolární kapalinou. (Kuchař 2014, s. 715)

6.2. Vlastnosti povrchově aktivních látek

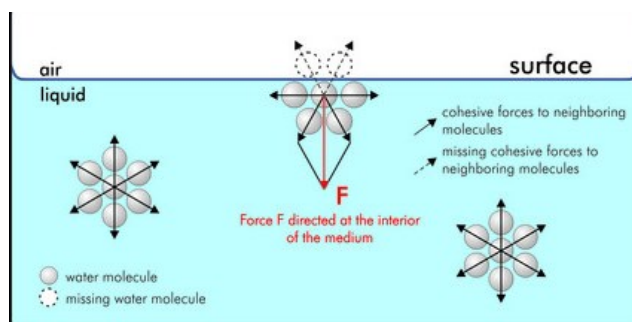
6.2.1. Snížení povrchového napětí

Povrchové napětí, značené symbolem γ , je definováno jako podíl povrchové síly F působící kolmo v povrchu kapaliny a délky l okraje povrchové blány, jak je znázorněno následující rovnicí:

$$\gamma = \frac{F}{l}$$

Povrchové napětí vzniká zesílením silových interakcí mezi sousedními molekulami v povrchové vrstvě kapaliny. Jednotkou povrchového napětí je Nm^{-1} . (Svoboda a Bakula 1992, s. 172–224)

Za povrchové napětí jsou zodpovědné přitažlivé síly molekul. Uvnitř kapaliny působí tyto síly stejně ve všech směrech a jejich výslednice je nulová. Naopak molekule na povrchu chybí sousední molekuly, čímž dochází k nerovnováze sil a síla směřující dovnitř do kapaliny je tedy větší, jak je znázorněné na obrázku č. 2. (SITA Process Solution 2019)



Obrázek č. 2: Podstata vzniku povrchového napětí na rozhraní fází kapalina-vzduch.

(SITA Process Solution 2019)

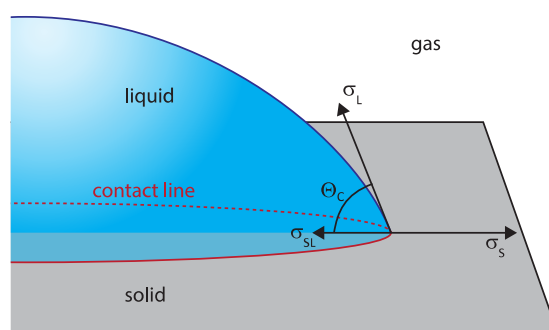
Povrchové napětí je významně závislé na teplotě, kdy s rostoucí teplotou povrchové napětí kapaliny klesá. (Bartovská a Šišková 2018, s. 61–72)

Znalosti povrchového napětí využívá také např. Youngova-Laplaceova rovnice, jejíž upravená forma se používá pro výpočet kontaktního úhlu při smáčení pevného povrchu kapalinou, jak je zobrazeno na obrázku č. 3. (DataPhysics Instruments GmbH 2023)

Rovnice je v tomto případě vyjádřena vztahem:

$$\gamma_S = \gamma_{SL} + \gamma_L \cos \theta$$

kde γ_S značí povrchové napětí pevné látky ve styku se vzduchem, γ_{SL} značí mezifázové napětí na pomezí pevná látka-kapalina a γ_L značí povrchové napětí kapaliny ve styku se vzduchem.



Obrázek č. 3: Znázornění měření kontaktního úhlu při smáčení pevného povrchu kapalinou.

(DataPhysics Instruments GmbH 2023)

Mechanismus snížení povrchového napětí PAL vychází z působení odpudivých sil na hydrofobní část molekul tenzidů. Tyto síly vytlačují molekuly z vodné fáze. Tím jsou molekuly vtahovány do objemové fáze menší silou a vzniká tím i menší povrchové napětí. Pokud je druhá fáze olejová, dochází navíc ke vtahování hydrofobní části do této fáze. (Šmidrkal 2020, s. 21–64)

6.2.2. Detergenční účinek

Detergence je proces, při kterém za pomoci tenzidu dochází k odstranění nečistot z povrchu. Mechanismus detergence je složen z několika fází, a to rozpouštění detergentu, smáčení povrchu, interakce složek detergentu s nečistotou, odstranění nečistoty a udržení nečistot v detergentu. (Šmidrkal 2020, s. 21–64)

Detergenční účinek PAL je založen na nižším mezifázovém napětí tenzidu, kdy tenzid smáčí povrch a tím dochází k vytlačení nečistoty o vyšším mezifázovém napětí. Dalším mechanismem detergence je adsorpce molekul tenzidu na částice nečistot, kdy působením elektrostatických sil následně dochází k odpuzení nečistot do roztoku tenzidu. Při přechodu do roztoku dochází ke stabilizaci uvolněných částic nečistot solubilizací do micel. (Šmidrkal 2020, s. 21–64)

6.2.3. Rozpustnost povrchově aktivních látek

Rozpustnost je velmi důležitá vlastnost tenzidů, jelikož povrchově aktivní látky, které se často využívají ve formě koncentrátů, musí být dobře rozpustné i při jejich použití, tedy ve velmi zředěné formě. Rozpustnost povrchově aktivních látek je závislá především na struktuře molekuly a na teplotě. U ionických tenzidů se shodnou hydrofilní skupinou klesá rozpustnost s narůstající délkou alkylového řetězce. U neionických tenzidů závisí rozpustnost na přítomnosti funkčních skupin schopných tvořit vodíkové můstky, které rozpustnost zvyšují. Důležitým faktorem ovlivňujícím rozpustnost PAL je výše zmíněná teplota. Při zvyšování teploty dochází u ionických tenzidů zároveň ke zvyšování rozpustnosti. (Šmidrkal 2020, s. 45–47)

Dalším parametrem ovlivňujícím rozpustnost látek je tzv. Kraftova teplota. Jedná se o teplotu, při které začne gradient rozpustnosti výrazně růst. To je způsobeno zvýšeným počtem micel v roztoku při dosažení kritické micelární koncentrace. (Strnadová a Kvítek 2009, s. 315–319)

U neionických tenzidů zvýšením teploty dochází ke snížení pevnosti vodíkových vazeb a dojde ke vzniku zákalu a oddělení nové kapalně fáze. Tato teplota se nazývá bod zákalu. Neionické tenzidy se tedy se zvyšující se teplotou stávají hydrofobnějšími, a tudíž i méně rozpustnými ve vodě. (Šmidrkal 2020, s. 21–64)

6.3. Rozdělení povrchově aktivních látek dle povahy hydrofilní části

Povrchově aktivní látky rozdělujeme dle povahy hydrofilní části na anionické, kationické a neionické. Pokud hydrofilní část tenzidu obsahuje jak kladně nabitou, tak záporně nabitou skupinu, pak takový tenzid nazýváme amfoterní nebo také zwitterion. (Ghosh et al. 2020, s. 1–11)

6.3.1. Anionické

Anionické tenzidy ve vodném prostředí uvolňují anion. Jejich hydrofilní část může být tvořena fosfátem, fosfonátem, sulfátem, sulfonát či karboxylátem. Anionické tenzidy jsou nejrozšířenější skupinou PAL. (Suhail et al. 2019, s. 72–82)

Široké využití mají v kosmetických produktech jako jsou šampony či sprchové gely, kde se od nich v současnosti nepožaduje pouze detergence a pěnovost, ale také biologická odbouratelnost. Mezi dobře biologicky odbouratelné pak patří např. alkyglukosidy, acylglukosaminy a látky odvozené od aminových kyselin. (Ghosh et al. 2020, s. 1–11)

6.3.2. Kationické

Kationické tenzidy ve vodě uvolňují kladně nabitý ion. Hydrofilní část tenzidu je tvořena nejčastěji dusíkem ve formě primárního, sekundárního, terciárního aminu a zejména kvarterní amoniové soli. (Šmidrkal 2020, s. 19–20)

Kationické tenzidy se využívají pro svůj antimikrobiální efekt. Kladně nabitá hlava a hydrofobní ocas zajišťují molekule nejen protimikrobní účinek, ale také určují cytotoxicitu molekuly. Antimikrobiální účinek kationických PAL je závislý na délce uhlovodíkového řetězce, kdy v homologní řadě nejprve roste s prodlužujícím se řetězcem do určitého maxima a poté klesá, což můžeme označit jako tzv. „cutoff“ efekt. Nejvyšší aktivitu tedy prokazují tenzidy o délce 12 či 14 uhlíků, naopak tenzidy s řetězcem kratším než 4 nebo delším než 18 uhlíků jsou prakticky neaktivní. (Zhou a Wang 2020, s. 28–43)

Mezi kationické tenzidy řadíme například kvarterní amoniové soli jako benzalkoniumchlorid, cetrimoniumbromid nebo například aminové sloučeniny jako triethylamin hydrochlorid. (Cortés et al. 2021, s. 1–39)

6.3.3. Amfoterní

Amfoterní tenzidy obsahují pozitivně i negativně nabitou část. Jedná se o kombinaci aminové a karboxylové skupiny, kvarterní amoniové a karboxylové skupiny nebo kvarterní amoniové skupiny a sulfoskupiny. (Šmidrkal 2020, s. 19–20)

Amfoterní PAL vykazují nízkou toxicitu a jsou dobře biologicky odbouratelné. Využívají se ve sprchových gelech, šamponech, kosmetice nebo jako průmyslové změkčovače. (Suhail et al. 2019, s. 72–82)

Mezi zástupce amfoterních tenzidů patří alkylbetainy, alkylamidobetainy nebo například fosfolipidy jako lecitin nebo fosfatidylcholin. (Cortés et al. 2021, s. 1–39)

6.3.4. Neionické

Neionické PAL nejsou ve vodném prostředí ionizovány na ionty. Hydrofilní skupiny neionických tenzidů jsou tvořeny vícesytnými alkoholy, polyethylenglykoly, glykosidy či polyethery. Jejich využití je velmi široké, využívají se například v papírenském, potravinářském a farmaceutickém průmyslu. (Suhail et al. 2019, s. 72–82)

Zástupci neionických tenzidů jsou například estery mastných kyselin, estery sorbitanu, polysorbáty či poloxamery. Výhodou neionických povrchově aktivních látek je jejich biologická bezpečnost, a i proto jejich použití převažuje nad ostatními typy povrchově aktivních látek. (Cortés et al. 2021, s. 1–27)

6.4. Rozdělení dle hodnoty hydrofilně-lipofilní rovnováhy

Další charakteristikou tenzidů je hydrofilně-lipofilní rovnováha. Jelikož má každá povrchově aktivní látka hydrofilní i lipofilní část, je důležité vyjádřit velikost a sílu mezi těmito skupinami, k čemuž nám slouží právě HLB. (Griffin 1949, s. 311–326) Pokud je hodnota HLB nižší než 9, pak převládá lipofilní charakter, hodnoty 9–11 jsou hodnoty střední a pokud je hodnota HLB vyšší než 11 převažuje charakter hydrofilní. (Komárek 2006, s. 121–159)

Dle hodnoty HLB můžeme určit základní využití tenzidů:

HLB	Použití
4-6	Emulgátor v/o
7-9	smáčedlo
8-18	Emulgátor o/v
13-15	detergent
10-18	solubilizátor

Tabulka č. 1: Využití tenzidů dle HLB.

(Komárek 2006, s. 142)

Tenzidy můžeme rozdělit také dle počtu hydrofilních skupin, a to na monofunkční, tedy s jednou hydrofilní skupinou, bifunkční se dvěma hydrofilními skupinami a polyfunkční se třemi a více hydrofilními skupinami. (Šmidrkal 2020, s. 19–20)

6.5. Využití povrchově aktivních látek

Využití povrchově aktivních látek je opravdu široké. V kosmetice se využívají nejen k čištění ve formě mýdel, micelárních vod apod., ale své využití mají i v dekorativní kosmetice. Najdeme je např. ve rtěnkách, balzámech na rty či v řasenkách. Dále mají tenzidy využití i v textilním průmyslu, metalurgii, papírenském či chemickém průmyslu. (Myers 2006, s. 1–28)

Povrchově aktivní látky mohou být také využity i pro dekontaminaci vody či půdy od barviv, těžkých kovů či léčiv. (Shah et al. 2016, s. 6042–6074)

Tenzidy jsou také nedílnou složkou farmaceutického průmyslu. Využívají se pro zlepšení rozpustnosti hydrofobních léčiv ve vodných médiích a pro zlepšení perkutánní absorpce, jako změkčovadla v polotuhých systémech, jako pomocné látky pro zvýšení biodostupnosti léčiv či jako složky emulzí a suspenzí. (Sekhon 2013, s. 61) PAL mají důležitou roli při urychlení průniku léčiva přes membránu a využívají se i při přípravě léčiv s prodlouženým uvolňováním. (Myers 2006, s. 1–28)

Polymerní tenzidy se využívají jako nosiče a transportéry léčiv, ale mohou sloužit i jako inhibitory efluxních transportérů. PEGylované PAL zlepšují stabilitu nanosystémů (Cortés et al. 2021, s. 2–18). Firmy BioNTech a Pfizer využily PEGylované tenzidy jako pomocné látky i ve formulaci své vakcíny proti onemocnění Covid-19. (Department of Health and Social Care (DHSC) a Pfizer Limited & BioNTech Manufacturing GmbH 2023, s. 1–74)

Tenzidy se také využívají pro své antimikrobiální vlastnosti. Anionické tenzidy mají slabý dezinfekční účinek. Hlavním mechanismem jejich účinku je mechanická očista povrchu. Naopak kationické tenzidy mají výraznější dezinfekční účinky. Jejich efekt je založen na narušení buněčné membrány, čímž je docíleno baktericidního účinku. Tyto vlastnosti mají například kvartérní amoniové soli (např. benzalkoniumchlorid, cetyltrimetylamoniumbromid či cetylpyridiniumchlorid) jež jsou častou součástí dezinfekčních roztoků používaných k dezinfekci nástrojů či povrchů. (Švihovec et al. 2018, s. 800)

Další využití mají i jako konzervační látky (benzalkoniumbromid, benzalkoniumchlorid) například v očních kapkách. (Zhang et al. 2021, s. 566–576) Ve farmacii se tenzidy využívají i jako účinné látky, a to jako antiseptika (benzalkoniumchlorid, karbetopendeciniumbromid) či lokálně působící antibiotika (tyrotricin, polymyxin). (Kertys 2021, s. 59)

6.6. Vybraní zástupci

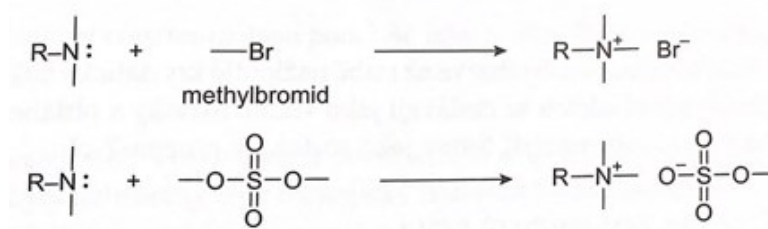
6.6.1. Kvarterní amoniové sloučeniny (QAC)

Kvarterní amoniové soli, zkráceně QAC, z anglického Quarternary ammonium compounds, jsou sloučeniny, jež obsahují v molekule kladně nabitý atom dusíku substituovaný čtyřmi alkylovými či arylovými skupinami. (Bureš 2019, s. 1–21)

Podskupinou QAC jsou látky s významným antimikrobiálním účinkem a povrchovými vlastnostmi, které byly objeveny ve 30. letech 20. století. Tyto sloučeniny mají zpravidla atom dusíku začleněný do aromatického kruhu (pyridinium, chinolinium, imidazolium či isochinolinium) nebo nezačleněný do cyklu (benzalkonium

či cetrimonium). Na dusík jsou vázány čtyři substituenty, přičemž alespoň jedním z nich je alkylový řetězec o délce 8–18 uhlíků. Protiiontem je zpravidla bromidový či chloridový anion. Kvarterní dusík tvoří hydrofilní část molekuly, která interaguje s polárním prostředím, zatímco alkylový řetězec tvoří hydrofobní část. Ta umožňuje interakce s nepolárními strukturami jako jsou buněčné membrány, receptory či lipidy. (Benkova et al. 2019, s. 12076–12084)

Jedná se o bezbarvé až slabě nažloutlé krystalické látky, které jsou stabilní v kyselém, neutrálním i zásaditém prostředí, avšak při teplotě nad 100 °C se rozkládají. Jejich rozpustnost ve vodě je závislá na délce alkylových skupin. Kvarterní amoniové soli se dvěma alkyly C12-C18 jsou dobře dispergovatelné ve vodě a také dobře rozpustné v polárních organických rozpouštědlech. Nejsou kompatibilní s anionickými tenzidy, polyfosfáty a metasilikáty. Vyrábějí se kvarternizací terciárních aminů alkyhalogenidem či dimethyl-sulfátem, jak je znázorněno na obrázku č. 4. (Šmidrkal 2020, s. 191–200)

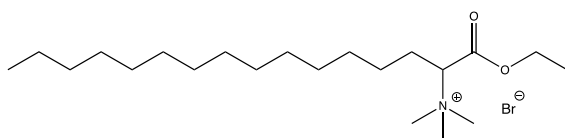


Obrázek č. 4: Výroba QAC kvarternizací terciárních aminů.

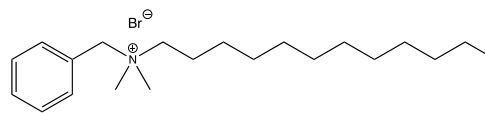
(Šmidrkal 2020, s. 195)

Již od 30. let 20. století je známý antimikrobiální účinek těchto sloučenin. Jejich výhodou je i nízká cena, snadná příprava a vysoká účinnost. (Benkova et al. 2019, s. 12076–12084)

Kvarterní amoniové soli se využívají ve formě čisté látky jako dezinfekční prostředky v humánní i veterinární medicíně, známé např. jako Septonex či Ajatin. (Šmidrkal 2020, s. 191–200)



karbethopendeciniumbromid (Septonex)



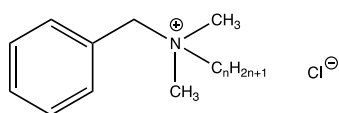
benzyldodecylammoniumbromid (Ajatin)

QAC se dále díky svým antistatickým vlastnostem využívají i v kosmetickém průmyslu, zejména ve vlasových kondicionérech, kde se vyskytují ve formě 25% vodného roztoku či v koncentrovanější formě jako roztoky propan-2-olu. Dříve se využívaly také v avivážních prostředcích, byly však kvůli špatné biologické rozložitelnosti nahrazeny lépe rozkladatelnými esterquaty. (Šmidrkal 2020, s. 191–200)

Sharma a kolektiv (2016, s. 6962–6870) ve svém výzkumu ověřili i účinek QAC pro ekologický rozklad organofosfátových pesticidů a nervově paralytických látek, konkrétně paraoxonu a methylparaoxonu, čehož může být využito i při dalším vývoji udržitelných formulací pro degradaci těchto látek.

Další využití mají QAC i v textilním a potravinářském průmyslu a v neposlední řadě se využívají i jako antikoroziiva ve formě oplachových prostředků na ocel nebo se využívají jako aditiva do obalovaného šterkopísku. (Šmidrkal 2020, s. 191–200)

Benzalkoniumchlorid



$n = 8, 10, 12, 14, 16, 18$

Benzalkoniumchlorid, systematickým názvem N-alkyl-N-benzyl-N,N-dimethylamonium-chlorid, je bílá či nažloutlá látka ve formě prášku, gelu

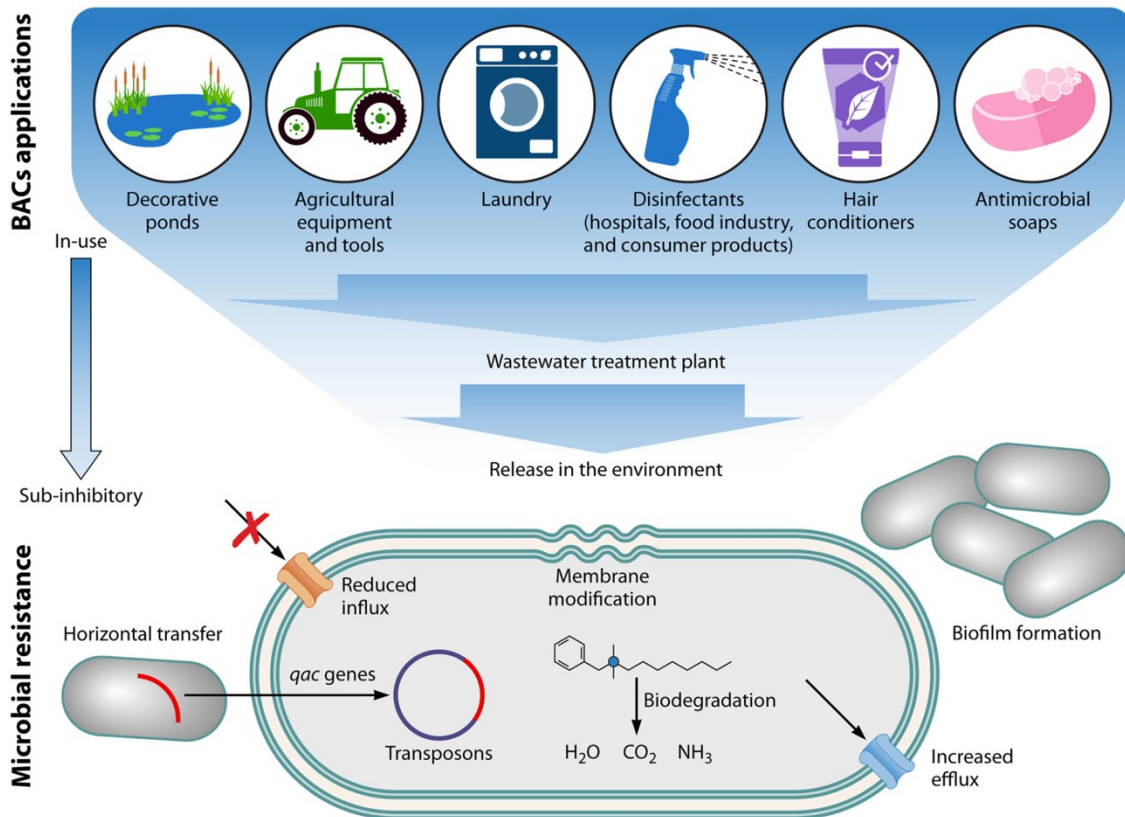
či želatinových vloček. Jedná se o hygroskopickou látku, silné vůně a hořké chuti. (Rowe et al. 2006, s. 61)

V roce 1935 tuto molekulu popsal německý lékař a držitel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu Gerhard Domagk. (Loudon 2008, s. 148–155) Později se látka díky svým antibakteriálním, antivirotickým i antimykotickým účinkům začala široce prodávat na trhu pod obchodním názvem Zephiran. (Merchel Piovesan Pereira a Tagkopoulos 2019, s. 1–13)

V současnosti se BAC využívá i jako součást hydratačních a čistících přípravků na obličej, opalovacích krémů, očních kapek a dezinfekčních přípravků. (Benkova et al. 2019, s. 12076–12084) Ve Spojených státech amerických se dále využívá i pro ošetření vnitřních i vnějších povrchů, do bazénů a dekorativních jezírek, do zemědělských vozidel či v papírenském průmyslu a pro konzervaci dřeva. (U.S. Environmental Protection Agency 2006)

Časté použití BAC se vzhledem k jeho toxicitě pro člověka, ale i pro vodní prostředí, stává předmětem mnoha studií a v USA se očekává zpřísnění legislativy ohledně obsahu BAC v různých přípravcích. (Merchel Piovesan Pereira a Tagkopoulos 2019, s. 1–5)

Vzhledem k tomu, že se BAC používá jako časté dezinficiens, může na něj podobně jako na většinu chemických látek vzniknout rezistence. Mechanismus dezinfekce kvarterních amoniových solí je způsobený narušením membrány alkylovými řetězci. Rezistence pak vzniká několika způsoby jako jsou změny ve složení membrány, tvorba biofilmu, modifikace influxních a efluxních pump, biodegradace či horizontální přepis genů transpozonů, jak můžeme společně s jeho využitím vidět na obrázku č. 5. (Merchel Piovesan Pereira a Tagkopoulos 2019, s. 6–8)

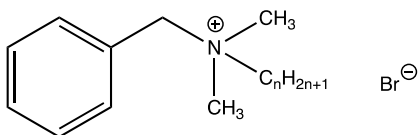


Obrázek č. 5: Využití BAC a mechanismy rezistence na BAC.

(Merchel Piovesan Pereira, Tagkopoulos 2019, s. 2)

Dalším fenoménem je také vznik tzv. zkřížené rezistence s antibiotiky, kdy používání antiseptik vede ke vzniku rezistence na antibiotika jako např. ofloxacin, oxacilin a cefazolin. Tento fenomén pozorovali ve svých studiích například Akimitsu a kol. (1999, s. 3042) u meticilin rezistentního *Staphylococa aurea* (MRSA) a Braoudaki a Hilton (2004, s. 75) u *Salmonelly* a *E. Coli*.

Benzalkoniumbromid



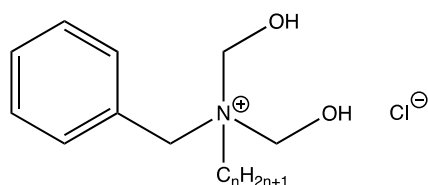
n = 8, 10, 12, 14, 16, 18

Benzalkoniumbromid, systematicky N-alkyl-N-benzyl-N,N-dimethylamonium-bromid, má také dle studie Lukáče a kolektivu (2013, s. 46–55) výborné antiprotozoární a antineoplastické vlastnosti, které byly testovány na měňavkách *A. lugdunensis* a *A. quina* a na pěti rakovinových liniích (CCRF-CEM, HeLa, MDA-MB-231, MCF-7 a A-549).

Jeho antibakteriální vlastnosti byly prokázány například ve studii Huanga a kolektivu (2019, s. 13–19), kde účinně inhiboval i potravinový patogen *Bacillus cereus* díky zvýšení permeability buněčné membrány a narušení struktury polymerních látek v mezibuněčném prostoru.

Dvanáctiuhlíkatý zástupce N-benzyl-N,N-dimethyl-N-dodecylamonium-bromid je účinná látka léčivého přípravku Ajatin, který vyrábí firma Profarma v České republice. Ajatin se používá pro dezinfekci operačních prostor, ale i drobných kožních poranění. (SÚKL 2020)

Benzoxoniumchlorid



n = 8, 10, 12, 14, 16, 18

Benzoxoniumchlorid, systematicky N-alkyl-N-benzyl-N,N-bis(2-hydroxyethyl)amonium-chlorid, se používá pro své antiseptické a antibakteriální účinky k dezinfekci kůže a sliznic. Tyto účinky testovali např. Marková a kolektiv (2021), kdy byla ověřena nejen vysoká účinnost při chemické dekontaminaci, ale i biologická dekontaminace u bakterií *Francisella tularensis* a *Staphylococcus aureus*. V této studii bylo testováno 5 homologů – C₁₀, C₁₂, C₁₄, C₁₆ a C₁₈, přičemž nejvyšší biocidní aktivita se prokázala u homologu C₁₂, a naopak schopnost chemické dekontaminace rostla s rostoucím řetězcem.

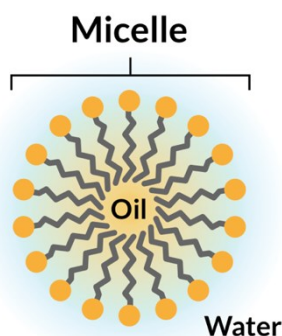
Dle Pariziho studie (2019, s. 406–415) má benzoxoniumchlorid prokázaný účinek i například proti prvoku *Leishmania tropica*, což je parazit způsobující kožní onemocnění leishmaniózu.

6.7. Micely

Slovo micela poprvé v literatuře použil v roce 1858 švýcarský botanik Karl Wilhelm von Nägeli pro popis krystalických agregátů škrobu a celulózy. V roce 1913 na setkání Faradayovy společnosti v Londýně pak James William McBain jako první použil toto slovo pro označení agregátů molekul mýdla, na což mu údajně předseda setkání odvětil „Nesmysl, McBaine, nesmysl!“. Léta byla McBainova teorie o existenci micel kritizována a až ve 30. letech 20. století s vývojem stabilnějších PAL prokázána. (Vincent 2014, s. 51–54)

Micely jsou útvary složené z molekul povrchově aktivního materiálu, které vznikly jako výsledek termodynamiky mezi rozpouštědlem a hydrofobními částmi molekuly. (Myers 2006, s. 1–28) Jedná se o koloidně disperzní útvary, u nichž dochází k neustálé výměně molekul PAL mezi disperzním prostředím a samotnou micelou. (Kvítek a Panáček 2007, s. 38)

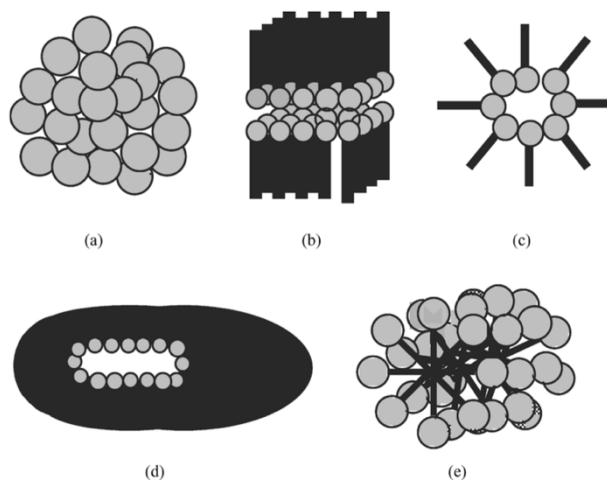
Micely mají životnost v řádu milisekund. Polární části molekul, tzv. hlavy jsou umístěny směrem ven a jsou v kontaktu s vodným prostředím. Nepolární alkylové části molekul, tzv. ocasy jsou schované uvnitř útvaru, jak je znázorněno na obrázku č. 6. (Ghosh et al. 2020, s. 1–11)



Obrázek č. 6: Struktura micely.

(Dispersa | “Breaking Down” Surfactants: What they are, how they work, and their role in the pandemic 2023)

Micely mohou dosahovat různých tvarů z nichž nejčastější jsou sférické, lamelární, inverzní, diskovité či cylindrické, jak je znázorněno na obrázku č. 7. (Myers 2006, s. 107–159)



Obrázek č. 7: Tvary micel – sférické (a), lamelární (b), inverzní (c), diskovité (d) a cylindrické (e).

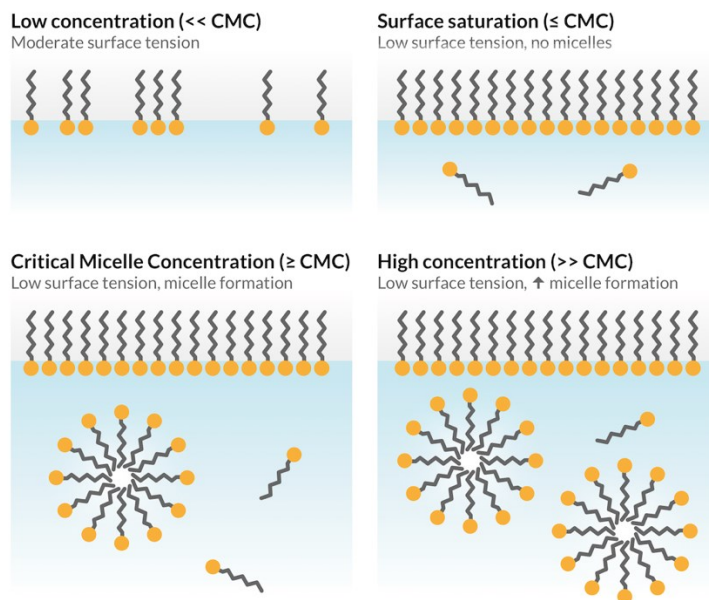
(Myers 2006, s. 119)

6.7.1. Vznik micel

Tvorbu micel nám popisují dva modely – model fázové separace a model hromadného shlukování (mass action model). Dle modelu fázové separace dochází po překročení kritické micelární koncentrace ke vzniku nových fází, tzv. pseudofází, a to fáze vodné a fáze micelární. Dojde tím k výrazné změně fyzikálních vlastností soustavy. (Moro a Rodriguez 1991, s. 2017–2020). Tento model podporuje například skutečnost, že nad CMC je koncentrace molekul tenzidu prakticky konstantní. (Bartovská a Šišková 2018, s. 202–208)

Druhý model popisuje tvorbu micel jako vratný proces, při kterém dochází ke vzniku rovnováhy mezi monomerní povrchově aktivní látkou a micelami. U neiontových tenzidů lze tuto rovnováhu vyjádřit rovnicí $nS \leftrightarrow S_n$, kde n značí agregační číslo, S je monomerní jednotka a S_n je micela. Rovnovážná konstanta asociace je vyjádřena vztahem $K_m = \frac{[S_n]}{[S]^n}$. (Myers 2006, s. 107–159)

Tvorbu micel a její závislost na kritické micelární koncentraci zobrazuje obrázek č. 8.



Obrázek č. 8: Tvorba micel v závislosti na CMC.

(Eisha 2020)

6.7.2. Kritická micelární koncentrace

Kritická micelární koncentrace (CMC) je koncentrace tenzidu, kdy dochází ke shlukování molekul či iontů tenzidu v roztoku a vznikají útvary zvané micely.

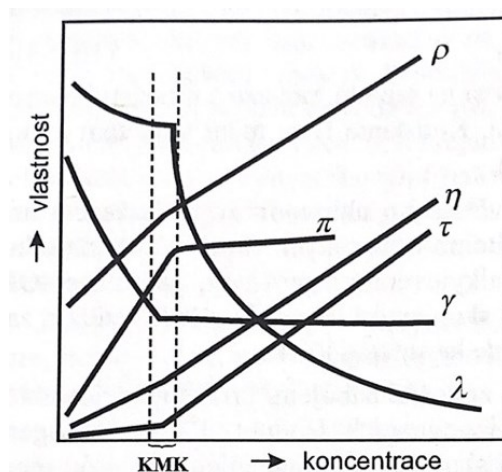
(Komárek 2006, s. 60–66)

Mezi faktory ovlivňující CMC patří struktura tenzidu, přítomnost elektrolytu v roztoku, přítomnost organických sloučenin v roztoku a teplota roztoku. (Ghosh et al. 2020, s. 1–11)

6.7.3. Metody stanovení CMC

Při dosažení kritické micelární koncentrace dochází v roztoku díky přítomnosti micel ke změně mnoha vlastností jako jsou např. vodivost, povrchové napětí či osmotický tlak. Tyto změny vlastností se využívají pro určování CMC, kdy je nejčastěji hodnota CMC určena jako průsečík dvou přímek získaných proložením koncentračních závislostí dané veličiny pod a nad CMC. (Müllerová et al. 2007, s. 509–514)

Změny fyzikálních vlastností v oblasti CMC znázorňuje obrázek č. 9:



Obrázek č. 9 : Fyzikální vlastnosti roztoků tenzidů (ρ – hustota, π – osmotický tlak, η – viskozita, γ – povrchové napětí, λ – molární vodivost, τ – turbidita)
(Bartovská, Šišková 2018, s. 203)

Kritickou micelární koncentraci můžeme měřit mnoha způsoby. Nejčastějšími metodami jsou stanovení pomocí měření povrchového napětí, vodivosti či solubilizace přidaného barviva. Mezi méně časté metody patří například potenciometrické stanovení, kapilární elektroforéza, infračervená spektrometrie, fluorescenční spektroskopie či spektroskopie nukleární magnetické rezonance. (Müllerová et al. 2007, s. 509–514)

Stanovení CMC měřením povrchového napětí

Metody pro stanovení CMC pomocí měření povrchového napětí se dělí na statické, semistatické a dynamické. (Bartovská a Šišková 2018, s. 61–72)

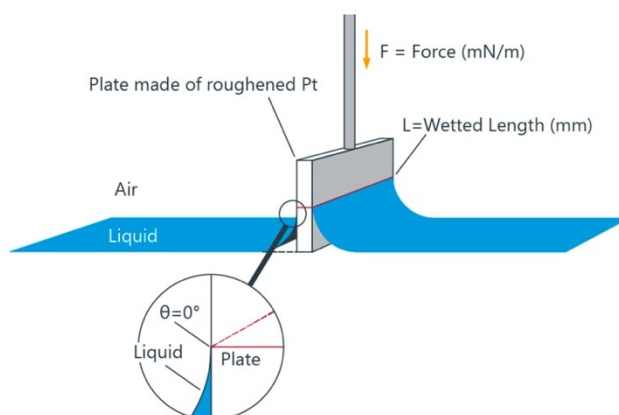
Statické metody

Podstatou statických metod je vytvoření ustálené rovnováhy. Mezi tyto metody patří například Wilhelmyho metoda vyvažování destičky, metoda kapilární elevace a metody založené na sledování tvaru kapek a bublin. (Bartovská a Šišková 2018, s. 61–72)

Metoda vyvažování Wilhelmyho destičky je založená na měření síly F , která je potřebná k odtržení tenké obdélníkové platinové destičky o obvodu d , jež je připevněna na rameno analytických vah a ponořena do kapaliny. Tím dojde k vytvoření menisků po obou stranách destičky. Tvar menisku a výška stoupající kapaliny jsou definovány Young-Laplaceovou rovnicí. Povrchové napětí je vyjádřeno vztahem $\gamma = \frac{F}{2d\cos\theta}$. Tuto metodu je také možné využít pro měření kontaktního úhlu. (Shchukin 2001, s. 1–61)

Wilhelmyho metoda je velmi přesná v případě, že jsou dodrženy následující podmínky. Destička musí být udržována vodorovně, kontaktní úhel musí být nulový nebo téměř nulový a destička musí být zcela čistá. Pro odstranění organických nečistot je možné ji vyžíhat v modrém plamenu. (Koopal 2008, s. 67–87)

Wilhelmyho destičková metoda je znázorněna na obrázku č. 10:



Obrázek č. 10: Schéma měření povrchového napětí pomocí Wilhelmyho platinové destičky.

(Krüss 2023)

Metoda kapilární elevace je založena na principu vzlínání kapaliny, která se díky povrchovému napětí dostává do skleněné kapiláry a tento proces pokračuje, dokud nedojde k vyrovnání tlaků. Měřena je výška vzestupu kapaliny. Jedná se o rychlou a poměrně přesnou metodu stanovení povrchového napětí. Je nezbytné použít čistou a dostatečně úzkou kapiláru. (Koopal 2008, s. 67–87)

Dalšími statickými metodami jsou sledování tvaru kapek a bublin. Nejčastěji je využívána metoda visící kapky, méně často přisedlé kapky. Jejich princip spočívá

v porovnávání snímků kapek stanovované kapaliny s teoretickými hodnotami získané numerickou integrací Youngovy-Laplaceovy rovnice. Výhodou metody je jednoduchost a přesnost měření, které se však stává méně přesným v případě, kdy se tvar kapky či bubliny blíží kulovitému. (Saad et al. 2011, s. 442–451)

Semistatické metody

Semistatické metody jsou metody, při kterých dochází k dosažení rovnovážného stavu soustavy podobně jako u metod statických. Tato rovnováha však ale není ustálená jako v předchozím případě, ale je nestabilní. Při měření je proto nutné zvolit optimální rychlost pro přiblížení se k rovnovážnému stavu, tak aby měření nebylo příliš dlouhé. Zároveň je nutné získat výsledky co nejbližší rovnovážnému stavu. Mezi semistatické metody patří metoda maximálního přetlaku v bublině a metoda vážení kapky. (Bartovská a Šišková 2018, s. 61–72)

Dynamické metody

Mezi dynamické metody stanovení CMC patří například metoda oscilujícího paprsku či metoda oscilující kapky. Principem metody oscilujícího paprsku je vypouštění proudu kapaliny z eliptického otvoru do vzduchu nebo jiné kapaliny. Povrchové síly na povrchu paprsku se snaží udržet kruhovitý průřez válce a zároveň setrvačné síly vytvářejí oscilace. Z vlnové délky a objemové rychlosti proudění se následně určí hodnota povrchového napětí. Metoda oscilujícího paprsku je vhodná pro měření povrchového napětí tehdy, pokud není důležité znát absolutní hodnoty, ale je třeba měřit rychlé změny napětí. (Bartovská a Šišková 2018, s. 61–72)

Metoda oscilující kapky je založena na rezonančních vlastnostech systému, jenž je tvořen kapkou jedné kapaliny, která se účinkem akustických sil vznáší v druhé kapalině. Tímto způsobem je měřeno mezifázové napětí. Druhou možností je měření povrchového napětí kapky, jež se vznáší ve vakuu působením elektromagnetického pole. Povrchové napětí se určuje ze známé velikosti kapky, změřené frekvence oscilace kapky, hustoty a viskozity kapaliny. Výhodou této metody je její využití i při vysokých teplotách a dlouhodobém měření. (Bartovská a Šišková 2018, s. 61–72)

Stanovení CMC měřením měrné vodivosti

Konduktometrická metoda je nejčastěji využívaná elektrochemická metoda pro stanovení CMC. Princip stanovení CMC vychází ze změn vlastností roztoku, kdy po překročení CMC dojde ke vzniku micel, čímž se sníží měrná vodivost roztoku. Výhodou této metody je jednoduchost laboratorního měření a levné přístrojové vybavení. (Nesměrák a Němcová 2006, s. 1023–1040)

Stanovení CMC potenciometrickým měřením

Potenciometrie je také elektrochemická metoda, jejíž podstata spočívá v použití iontově selektivních elektrod. Tyto elektrody mohou být selektivní pro protion, organickou část micelotvorné sloučeniny či pro celou micelotvornou sloučeninu. Kritická micelární koncentrace je následně indikována jako změna závislosti koncentrace micelotvorné sloučeniny na potenciálu iontově selektivních elektrod, což vychází z faktu, že koncentrace monomerů je po dosažení CMC konstantní. (Nesměrák a Němcová 2006, s. 1023–1040)

Stanovení CMC solubilizací

Metoda solubilizace barviva je jednou z nejstarších metod pro určení CMC tenzidů. Tato metoda spočívá v přidání barviva nerozpustného ve vodě do vodného roztoku PAL. Barvivo se začne rozpouštět až po dosažení CMC, kdy barvivo začnou rozpouštět vznikající micely. Jedná se o velmi jednoduchou metodu stanovení CMC, která zahrnuje pouze nasycení vodných roztoků PAL o známých koncentracích, odfiltrování přebytečného barviva a změření absorbance UV/VIS spektrofotometrem. Barviva, která se pro tato stanovení využívají jsou například anilinová modř či azobarviva. Nevýhodou této metody je však její ovlivnění faktory jako jsou například teplota, pH, přídavek elektrolytů či povaha barviva. (Mabrouk et al. 2023, s. 125–138)

Stanovení CMC kapilární elektroforézou

Kapilární elektroforéza je významnou metodou pro separaci látek. Kromě toho s její pomocí můžeme určovat i kritickou micelární koncentraci PAL. Stanovení CMC se provádí pomocí micelární elektrokinetické chromatografie. Principem této metody je diferenciální rozdělení analytů mezi micelární a vodnou fází. Pro určení CMC se využívá například lineárního vztahu mezi retenčním faktorem rozpuštěné látky a koncentrací PAL či naopak zlomu u závislosti elektroforetické pohyblivosti markerů sloučeniny na koncentraci PAL. Výhodami stanovení CMC kapilární elektroforézou jsou například rychlost a jednoduchá proveditelnost měření. (Lin 2004, s. 467–478)

6.7.4. Vliv struktury molekuly tenzidu na CMC

Kritická micelární koncentrace je významně ovlivněna strukturou povrchově aktivní látky, a to zejména délkou uhlovodíkového řetězce, jeho strukturou, povahou hydrofilní skupiny a u ionogenních PAL i vlastnostmi protiiontů vzniklých disociací. U ionických tenzidů hodnota CMC klesá s rostoucí délkou uhlíkatého řetězce. CMC roste s větvením uhlovodíkového řetězce a s přítomností dvojných vazeb v řetězci. Vliv na hodnotu CMC má i poloha polárních skupin. Pokud je polární skupina umístěna na kraji, tak dojde ke snížení CMC. Vliv protiiontů vzniklých disociací u ionogenních tenzidů závisí zejména na jejich mocenství, kdy CMC klesá se zvyšujícím se nábojem protiiontů. (Bartovská a Šišková 2018, s. 202–208)

6.7.5. Vliv teploty na CMC

Kritická micelární koncentrace může být významně ovlivněna i teplotou roztoku surfaktantu. U ionických a amfifilních látek se CMC s rostoucí teplotou nad 25 °C postupně zvyšuje. Naopak u neionických tenzidů se CMC s rostoucí teplotou snižuje, což je způsobeno přerušением vodíkových můstků mezi molekulami vody a hydrofilními skupinami tenzidu. (Mohajeri a Noudeh 2011, s. 2268–2274)

6.7.6. Vliv pH na CMC

Dalším faktorem ovlivňující hodnotu CMC je pH roztoku. Již v roce 1981 studovali Rahman a kolektiv (1983, s. 1331–1334) vliv pH na CMC u dodecylsulfátu sodného pomocí tří metod, konkrétně vodivosti, rozptylu světla a absorpce barviva. Autoři došli k závěru, že u této látky při pH nižším než 4 CMC klesá s klesajícím pH a při pH vyšším než 4 není CMC na pH závislá.

Strnadová a Kvítek (2009, s. 315–319) ve své studii u dodecylsulfátu sodného a hexadecyltrimethylamoniumbromidu (CTAB) zjistili, že CMC klesá s rostoucí iontovou silou a pH, což zdůvodnili stínícím efektem elektrostatické repulze mezi hydrofilními částmi molekul tenzidů. Tato závislost byla výraznější u dodecylsulfátu, jelikož u CTAB docházelo k nižší disociaci v alkalické oblasti.

6.7.7. Vliv příměsí

Kritickou micelární koncentraci mohou ovlivnit i jiné látky přítomné v roztoku. Hodnota CMC může být snižována přítomností jednoduchých anorganických elektrolytů. Snížení CMC elektrolyty je výraznější u ionických tenzidů. Přítomnost neelektrolytů také může mít vliv na hodnotu CMC, jako příklad můžeme uvést lineární alkoholy, jež snižují CMC tím více, čím je větší jejich koncentrace a délka uhlíkatého řetězce. (Bartovská a Šišková 2018, s. 202–208)

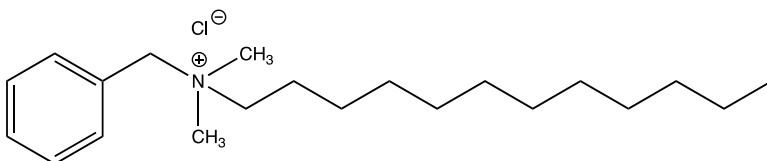
7. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

7.1. Stanovení CMC konduktometrickou metodou

7.1.1. Použité chemikálie

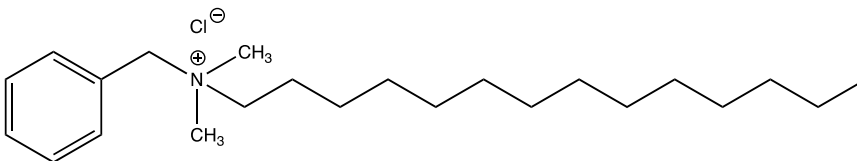
K měření CMC byly použity následující látky syntetizované v Centru biomedicínského výzkumu FN HK:

- **BAC 12**



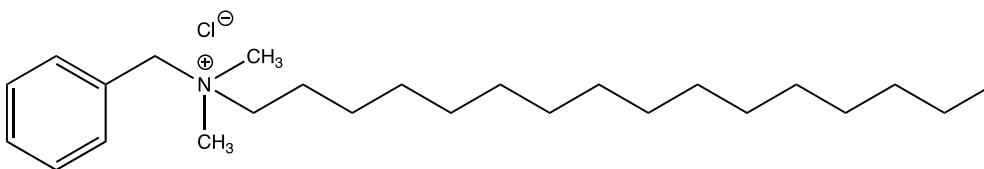
N-benzyl-N,N-dimethyl-N-dodecylamonium-chlorid, Mr: 339,99

- **BAC 14**



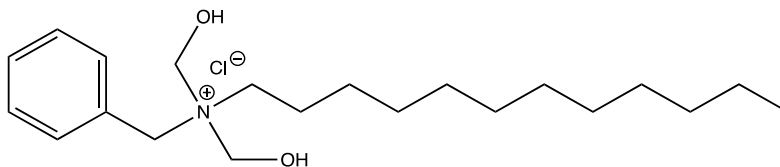
N-benzyl-N,N-dimethyl-N-tetradecylamonium-chlorid, Mr: 368,05

- **BAC 16**



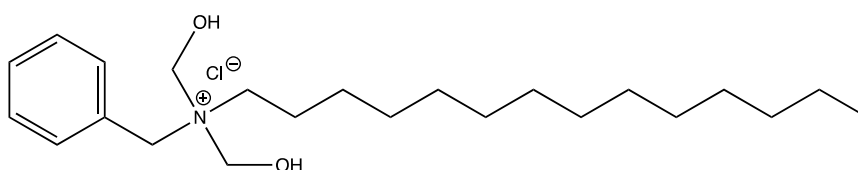
N-benzyl-N,N-dimethyl-N-hexadecylamonium-chlorid, Mr: 396,10

- **BOX 12**



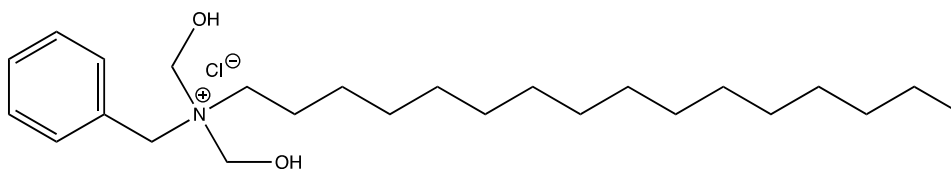
N-benzyl-N,N-bis(2-hydroxyethyl)-dodecylammonium-chlorid, Mr: 400,04

- **BOX 14**



N-benzyl-N,N-bis(2-hydroxyethyl)-tetradecylammonium-chlorid, Mr: 428,10

- **BOX 16**



N-benzyl-N,N-bis(2-hydroxyethyl)-hexadecylammonium-chlorid, Mr: 456,16

- **hydrogenuhlčitanové pufry o pH 10 a pH 11**

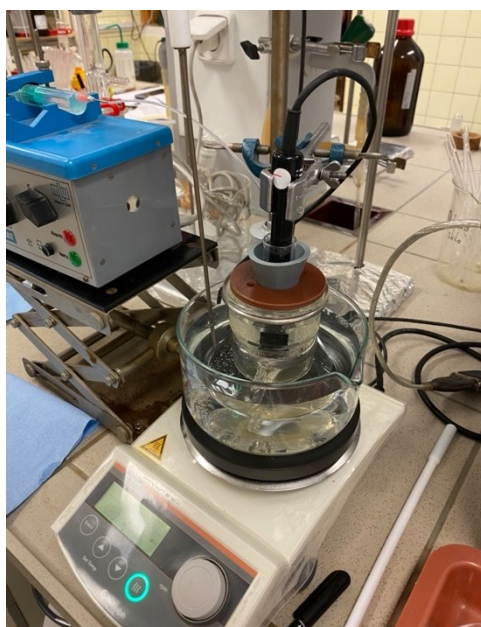
Pufry byly připraveny z uhličitanu sodného a destilované vody a následně upraveny na požadované pH 10 a pH 11 pomocí zředěné kyseliny chlorovodíkové a zředěného hydroxidu sodného.

7.1.2. Přístrojové vybavení

Pro měření CMC konduktometrickou metodou byla použita tato zařízení:

- Konduktometr Tristar Orion, Thermo Scientific, USA
- Konduktometrická cela 013005MD, Thermo Scientific, USA
- Pumpa lineární Lineomat, VEB MLW Labortechnik Ilmenau, Německo
- Míchačka magnetická Arex, VELP, Scientifica Srl, Itálie
- Termostat U1, VEB MLW Prüfgeräte-Werk Medingen, Německo
- pHmetr Hanna edge, Hanna instruments, Rhode Island, USA
- Software pro ovládání konduktometru Orion Navigator21, Thermo Scientific, USA

Kritická micelární koncentrace byla měřena konduktometrickou metodou pomocí následovně sestavené aparatury. K lineární pumpě Lineomat byla připevněna injekční stříkačka o objemu 10 ml s jehlou o tloušťce 1 mm. Na injekční stříkačku byla připojena polyethylenová kanyla o délce 15 cm, která vedla do nádoby s konduktometrickou celou. V této nádobě bylo navíc 9 ml destilované vody a magnetické míchadlo. Tato nádoba byla vložena do skleněné cely, jejíž teplota byla konstantně temperována. Konduktometrická cela byla připojena ke konduktometru a z něj byla data odesílána do počítače. Kontinuální sběr dat probíhal pomocí programu Star Plus Navigator 21. Sestavenou aparaturu můžeme vidět na obrázku č. 11.



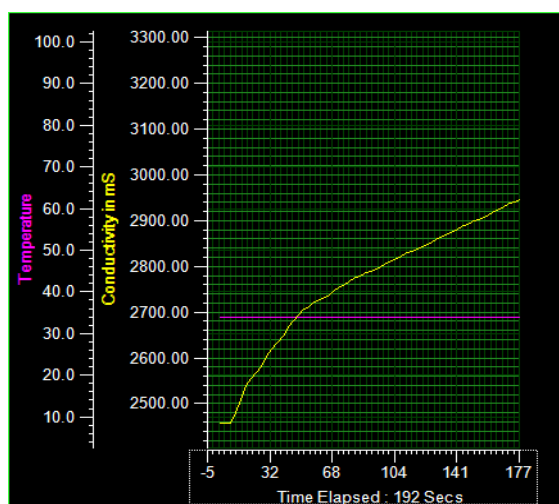
Obr. č. 11: Fotografie sestavené aparatury.

7.1.3. Průběh měření konduktometrickou metodou

Injekční stříkačka byla naplněna 5 ml roztoku tenzidu o koncentraci přibližně o 1 řád vyšší, než byla předpokládaná CMC roztoku. Pro BAC 12 a BOX 12 byla použita koncentrace titračního roztoku 0,15 mol/l, pro BAC 14 a BOX 14 koncentrace 0,02 mol/l a pro BAC 16 a BOX 16 koncentrace 0,015 mol/l. V případě měření při teplotě 35 °C či 50 °C byl roztok tenzidu před měřením temperován na příslušnou teplotu ve vodní lázni. Při měření roztoku o pH 10 a 11 bylo tohoto pH docíleno pomocí hydrogenuhličitanových pufrů o daném pH, které bylo ověřeno pomocí pH metru Hanna edge.

Injekční stříkačka byla následně vložena a upevněna do lineární pumpy a kanyla byla ponořena do nádoby s destilovanou vodou, jež byla umístěna ve skleněné cele. Poté byl na počítači spuštěn program Star Plus Navigator 21. Z programové nabídky bylo vybráno měření „Continuous Measurement“ a byly nastaveny parametry měření jako celkový čas měření (15 minut) a frekvence odečítání hodnot měrné vodivosti (3 s). Poté bylo zahájeno samotné měření a spuštěna lineární pumpa. Rychlost dávkování roztoku tenzidu byla experimentálně stanovena na 0,42 ml/min. Měření bylo ukončeno v okamžiku, kdy byl na křivce viditelný zlom a části křivky před i po zlomu dosahovaly přibližně stejné délky.

Na obrázku č. 12 je znázorněna křivka, zobrazená programem Star Plus Navigator 21 v průběhu měření.



Obrázek č. 12: Průběh měření BAC 14, při pH 11 a teplotě 35 °C, zobrazený programem Star Plus Navigator 21.

7.1.4. Výpočet CMC

Získaná data byla následně přenesena z programu Star Plus Navigator 21 do programu MS Excel. Následně byla provedena transformace časové osy na koncentrační osu dle parametrů definujících měření pomocí následujícího vzorce:

$$C_t = \frac{C_0}{1 + \frac{V_0}{v_{inj} \times t}}$$

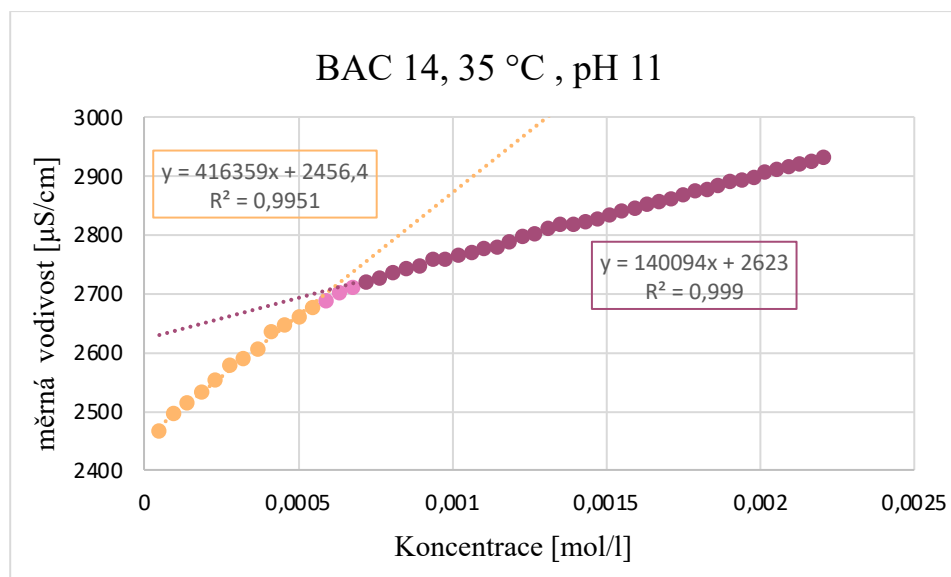
Kde C_t značí koncentraci v čase t , C_0 značí počáteční koncentraci tenzidu, V_0 objem vody v nádobě na začátku měření, v_{inj} rychlost dávkování roztoku tenzidu a t čas, po který experiment probíhal.

Z takto vypočítaných hodnot byl sestaven graf závislosti měrné vodivosti na koncentraci. Křivka grafu je rozdělena na tři části, první lineární část před zlomem, druhou zlomovou část a třetí lineární část za zlomem. První a třetí částí byla proložena přímkou, zobrazena rovnice přímky a koeficient determinace, který by měl dosahovat co nejbližší k hodnotě 1. Toho se docílilo prodlužováním či zkracováním délky jednotlivých částí grafu. Průsečík spojnic na ose x odpovídá hodnotě CMC, jež byla vypočítána z rovnic přímek následujícím způsobem:

$$CMC = \frac{Abs_h - Abs_d}{Sm_d - Sm_h}$$

Kde Abs_h značí hodnotu absolutního členu úseku za zlomem, Abs_d hodnotu absolutního členu úseku před zlomem, Sm_d značí směrnici přímky úseku před zlomem a Sm_h směrnici přímky úseku za zlomem.

Závislost měrné vodivosti na koncentraci je znázorněna grafem č.1:



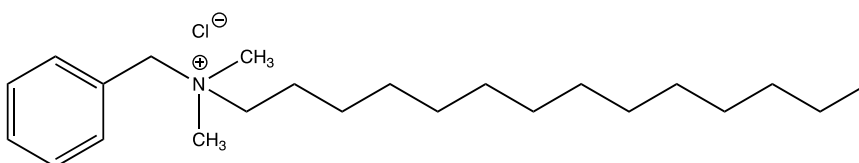
Graf č. 1: Závislost měrné vodivosti na koncentraci BAC 14, při teplotě 35 °C a pH 11.

7.2. Stanovení CMC měřením povrchového napětí

7.2.1. Použité chemikálie

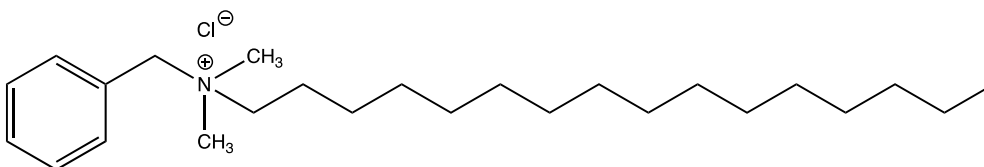
K měření CMC byly použity následující látky syntetizované v Centru biomedicínského výzkumu FN HK:

- **BAC 14**



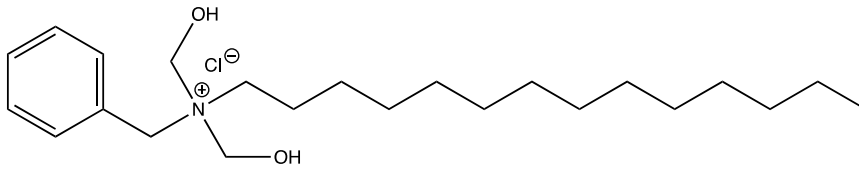
N-benzyl-N,N-dimethyl-N-tetradecylamonium-chlorid, Mr: 368,05

- **BAC 16**



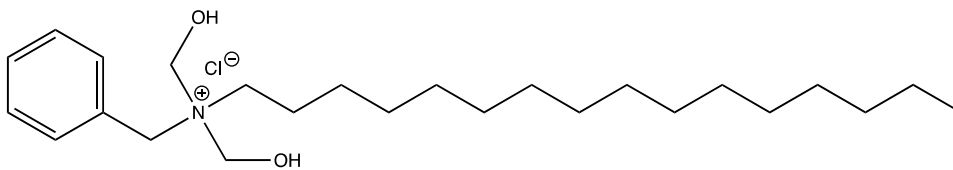
N-benzyl-N,N-dimethyl-N-hexadecylamonium-chlorid, Mr: 396,10

- **BOX 14**



N-benzyl-N,N-bis(2-hydroxyethyl)-tetradecylammonium-chlorid, Mr: 428,10

- **BOX 16**



N-benzyl-N,N-bis(2-hydroxyethyl)-hexadecylammonium-chlorid, Mr: 456,16

7.2.2. Přístrojové vybavení

Pro měření CMC Wilhelmyho destičkovou metodou byla použita zařízení následující:

- Tenziometr Krüss s termostatem, typ K 100, Německo
- Mikropipety automatické F100, F200, F500, F1000, Plastomed, Polsko
- Váhy analytické, Ohaus Corporation, USA
- Plynový kahan

7.2.3. Průběh měření pomocí Wilhelmyho destičky

Nejprve byly v odměrných baňkách o objemu 50 ml připraveny dvě sady roztoků čtyř tenzidů v ultračisté vodě. Koncentrace roztoků byly zvoleny tak, aby korespondovaly s očekávanými hodnotami CMC, jež byly naměřeny konduktometrickou metodou. Zvolené koncentrace roztoků tenzidů jsou zobrazeny v tabulce č. 2.

roztok č.	koncentrace [mol/l]
1	0,00025
2	0,00050
3	0,00075
4	0,00100
5	0,00125

Tabulka č. 2: Koncentrace roztoků tenzidů.

Následně byl připravený roztok přemístěn do skleněné misky, jež byla součástí tenziometru Krüss K 100 a zároveň bylo do misky přidáno míchadlo. Poté byl zapnut termostat a roztok tenzidu byl vytemperován na $25 \pm 0,5$ °C.

Následně byla platinová destička vyjmuta z ochranného obalu, umyta v ultračisté vodě a vyžihána nad plynovým kahanem. Poté byla destička umístěna do tenziometru a hladina roztoku tenzidu byla přiblížena na vzdálenost přibližně 1-2 mm od destičky. V počítačovém programu *Krüss Laboratory desktop* byly nastaveny parametry jako hustota kapaliny ($0,998$ g/cm³), rychlost detekce (6 mm/min), rychlost měření (1 mm/min) a bylo spuštěno měření. Tenziometr s umístěnou destičkou je zobrazen na obrázcích č. 13 a 14.



Obrázek č. 13: Fotografie používaného tenziometru Krüss K100.

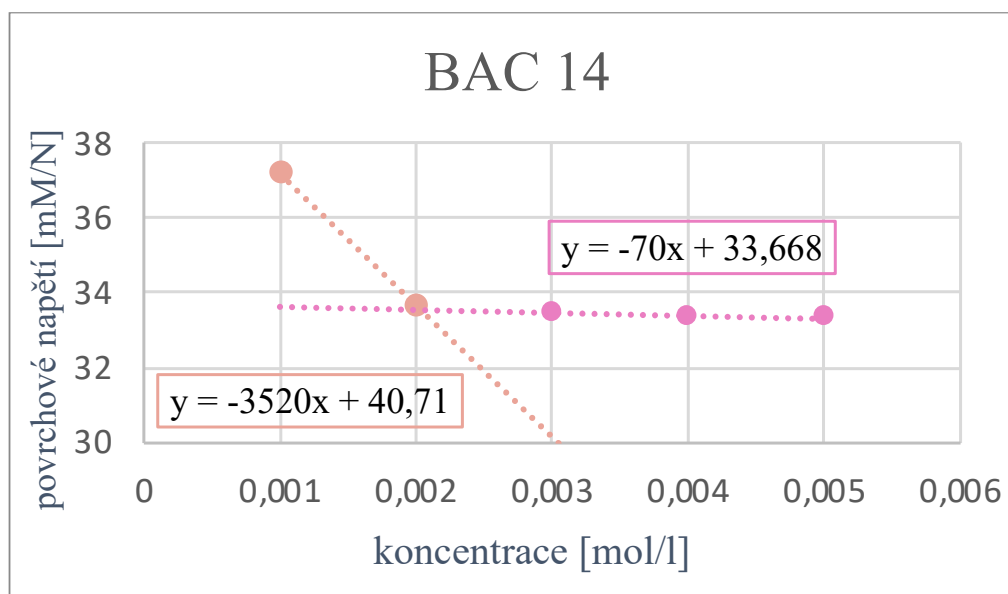


Obrázek č. 14: Fotografie Wilhelmovy destičky umístěné v tenziometru.

Po ukončení každého jednotlivého měření roztoků byla miska umyta v ultračisté vodě a důkladně vysušena proudem vzduchu. V ultračisté vodě byla omyta také Wilhelmyho destička, jež byla následně vyžihána nad kahanem. Měření bylo jedenkrát zopakováno pro každou látku.

7.2.4. Výpočet CMC

Získané hodnoty byly graficky vyjádřeny jako závislost povrchového napětí na koncentraci roztoku tenzidu, jak znázorňuje graf č. 2. Křivka byla následně proložena dvěma přímkami a kritická micelární koncentrace byla vypočtena z předpisů funkcí přímek.



Graf č. 2: Závislost povrchového napětí na koncentraci BAC 14, při teplotě 25 °C.

8. VÝSLEDKY

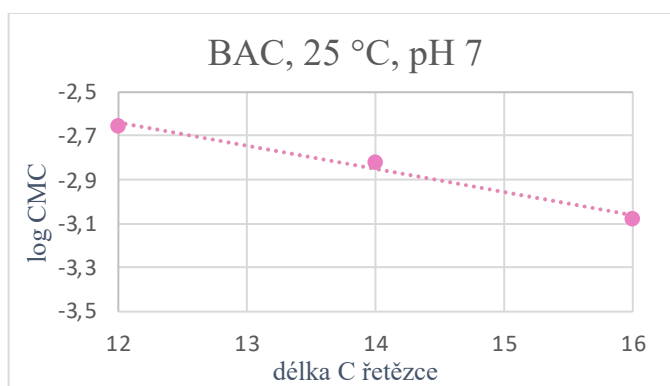
8.1. Výsledky získané konduktometrickou metodou

Nejprve byla změřena závislost CMC na délce uhlíkového řetězce.

Výsledky jednotlivých měření jsou uvedeny v tabulkách č. 3–8 a znázorněny grafy č. 3–8.

Počet atomů C	CMC [mol/l]	log CMC
12	0,00223	-2,6521
14	0,00151	-2,8219
16	0,00083	-3,0787

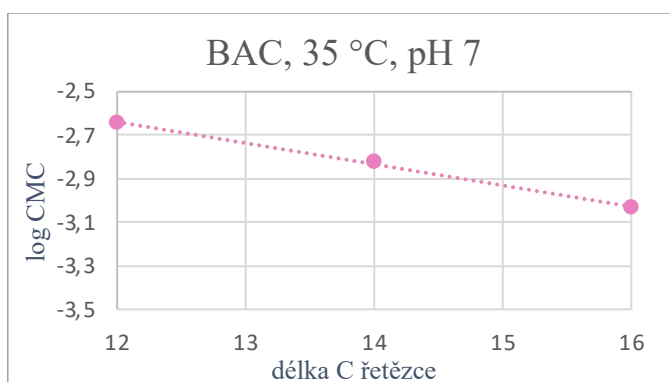
Tabulka č. 3: Výsledky měření CMC BAC, $t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH} = 7$.



Graf č. 3: Závislost log CMC na délce alkylového řetězce BAC, $t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH} = 7$

Počet atomů C	CMC [mol/l]	log CMC
12	0,00227	-2,6432
14	0,00150	-2,8249
16	0,00093	-3,0319

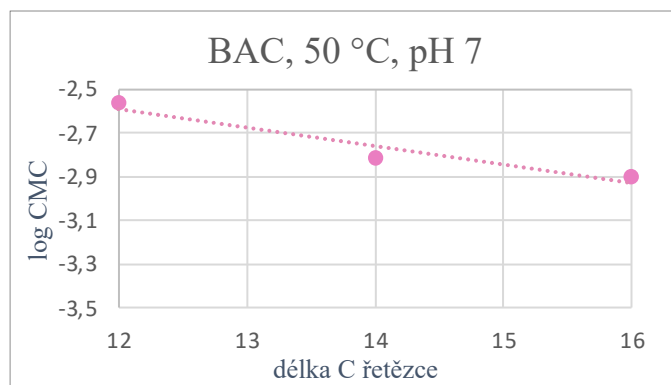
Tabulka č. 4: Výsledky měření CMC BAC, $t = 35\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH} = 7$.



Graf č. 4: Závislost log CMC na délce alkylového řetězce BAC, $t = 35\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH} = 7$

Počet atomů C	CMC [mol/l]	log CMC
12	0,00273	-2,5643
14	0,00154	-2,8130
16	0,00125	-2,9022

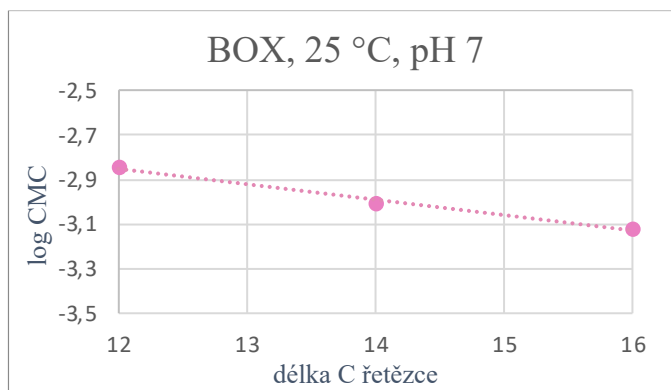
Tabulka č. 5: Výsledky měření CMC BAC, t = 50 °C, pH = 7.



Graf č. 5: Závislost log CMC na délce alkylového řetězce BAC, t = 50 °C, pH = 7

Počet atomů C	CMC [mol/l]	log CMC
12	0,00144	-2,8409
14	0,00099	-3,0024
16	0,00076	-3,1181

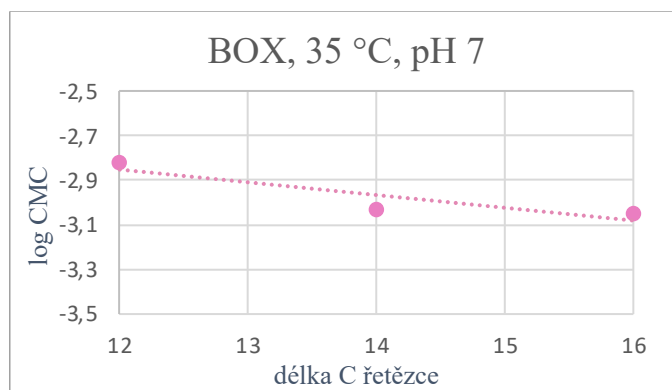
Tabulka č. 6: Výsledky měření CMC BOX, t = 25 °C, pH = 7.



Graf č. 6: Závislost log CMC na délce alkylového řetězce BOX, t = 25 °C, pH = 7

Počet atomů C	CMC [mol/l]	log CMC
12	0,00151	-2,8198
14	0,00094	-3,0285
16	0,00089	-3,0513

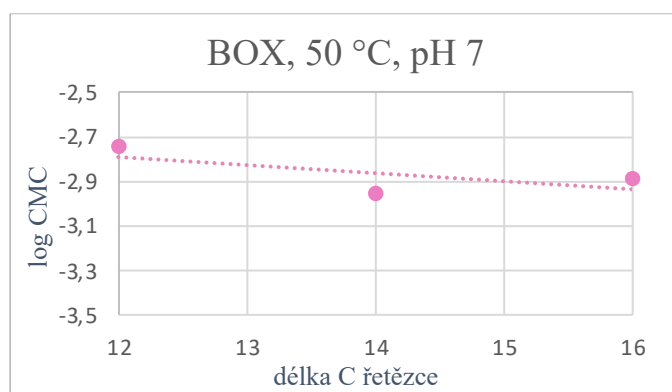
Tabulka č. 7: Výsledky měření CMC BOX, t = 35 °C, pH = 7.



Graf č. 7: Závislost log CMC na délce alkylového řetězce BOX, t = 35 °C, pH = 7

Počet atomů C	CMC [mol/l]	log CMC
12	0,00181	-2,7428
14	0,00110	-2,9574
16	0,00129	-2,8878

Tabulka č. 8: Výsledky měření CMC BOX, t = 50 °C, pH = 7.



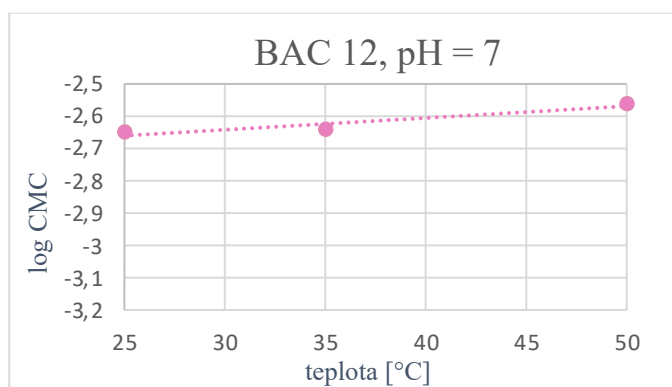
Graf č. 8: Závislost log CMC na délce alkylového řetězce BOX, t = 50 °C, pH = 7

Následně byla změřena závislost CMC na teplotě při pH 7.

Výsledky jednotlivých měření jsou uvedeny v tabulkách č. 9–14 a znázorněny grafy č. 9–14.

teplota [°C]	CMC [mol/l]	log CMC
25	0,00223	-2,6521
35	0,00227	-2,6432
50	0,00273	-2,5643

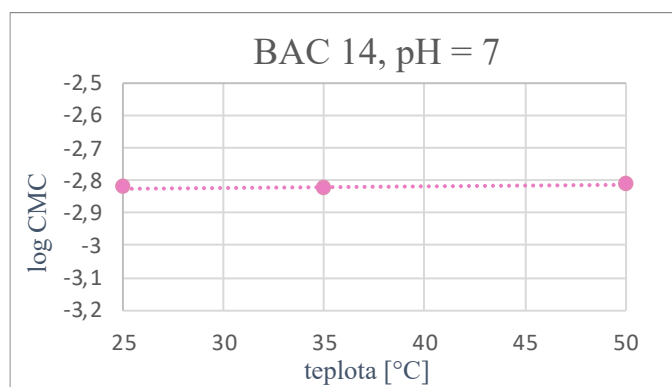
Tabulka č. 9: Výsledky měření CMC BAC 12, pH = 7.



Graf č. 9: Závislost log CMC na teplotě BAC 12, pH = 7.

teplota [°C]	CMC [mol/l]	log CMC
25	0,00151	-2,8219
35	0,00150	-2,8249
50	0,00154	-2,8130

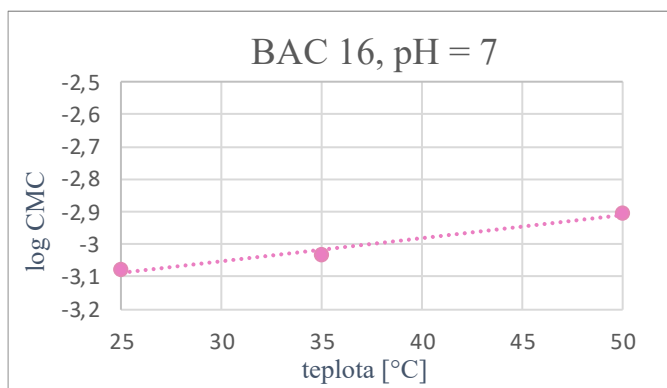
Tabulka č. 10: Výsledky měření CMC BAC 14, pH = 7.



Graf č. 10: Závislost log CMC na teplotě BAC 14, pH = 7.

teplota [°C]	CMC [mol/l]	log CMC
25	0,00083	-3,0787
35	0,00093	-3,0319
50	0,00125	-2,9022

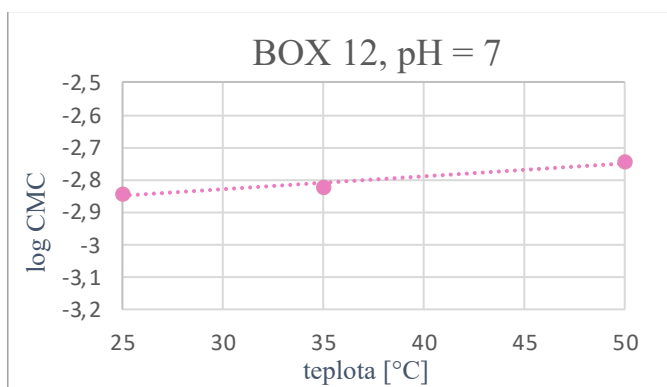
Tabulka č. 11: Výsledky měření CMC BAC 16, pH = 7.



Graf č. 11: Závislost log CMC na teplotě BAC 16, pH = 7.

teplota [°C]	CMC [mol/l]	log CMC
25	0,00144	-2,8409
35	0,00151	-2,8198
50	0,00181	-2,7428

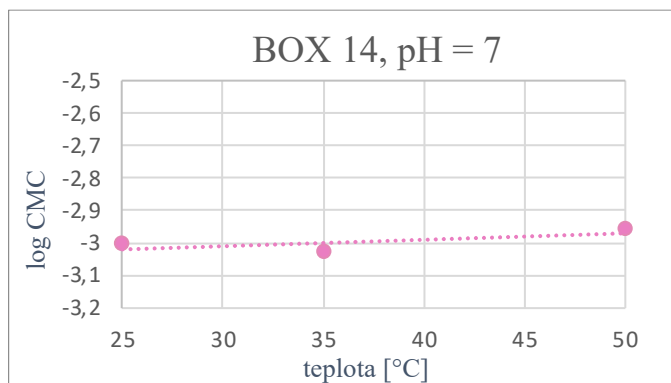
Tabulka č. 12: Výsledky měření CMC BOX 12, pH = 7.



Graf č. 12: Závislost log CMC na teplotě BOX 12, pH = 7.

teplota [°C]	CMC [mol/l]	log CMC
25	0,00099	-3,0024
35	0,00094	-3,0285
50	0,00110	-2,9574

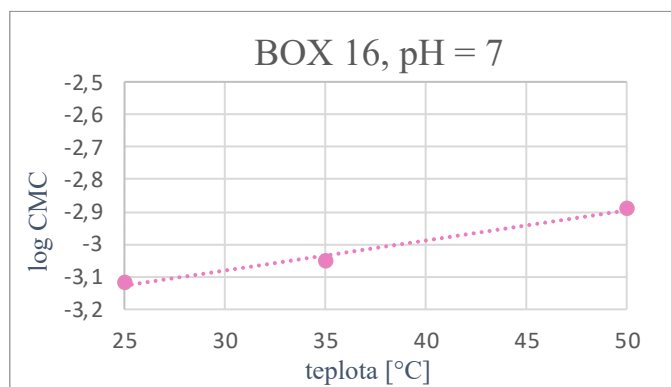
Tabulka č. 13: Výsledky měření CMC BOX 14, pH = 7.



Graf č. 13: Závislost log CMC na teplotě BOX 14, pH = 7.

teplota [°C]	CMC [mol/l]	log CMC
25	0,00076	-3,1181
35	0,00089	-3,0513
50	0,00129	-2,8878

Tabulka č. 14: Výsledky měření CMC BOX 16, pH = 7.



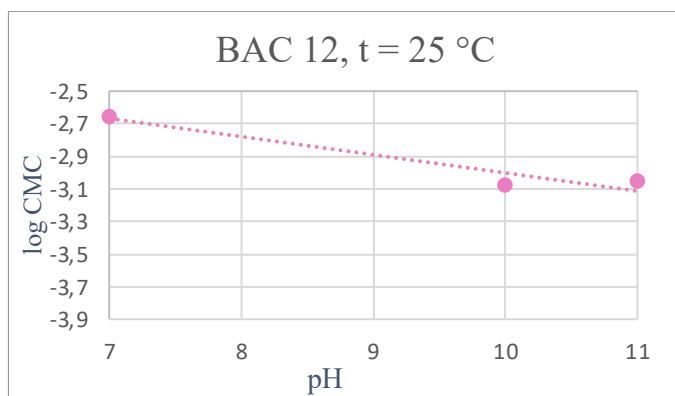
Graf č. 14: Závislost log CMC na teplotě BOX 16, pH = 7.

Poté byla změřena závislost CMC na pH při teplotě 25 °C a 35 °C. Měření bylo provedeno pouze u látek BAC 12, BAC 14 a BAC 16, jelikož látky BOX 12, BOX 14 a BOX 16 při pH 10 a pH 11 nevykazovaly kvalitativně hodnotitelný zlom v grafu. Totéž platilo pro všechny měřené látky při těchto pH při teplotě 50 °C.

Výsledky jednotlivých měření jsou uvedeny v tabulkách č. 15–20 a znázorněny grafy č. 15–20.

pH	CMC [mol/l]	log CMC
7	0,00223	-2,6521
10	0,00084	-3,0763
11	0,00089	-3,0503

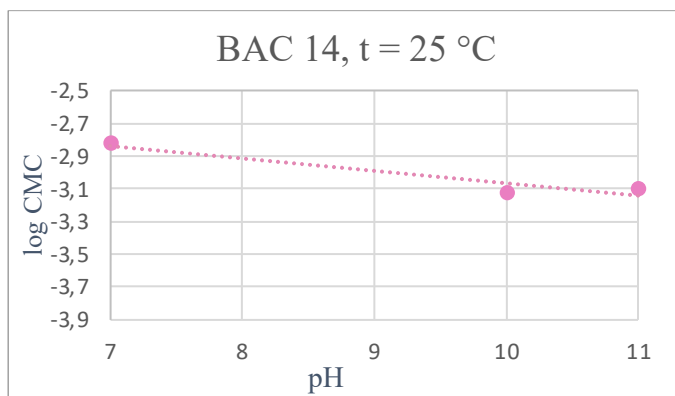
Tabulka č. 15: Výsledky měření CMC BAC 12, t = 25 °C.



Graf č. 15: Závislost log CMC na pH BAC 12, t = 25 °C.

pH	CMC [mol/l]	log CMC
7	0,00151	-2,8219
10	0,00076	-3,1198
11	0,00056	-3,0984

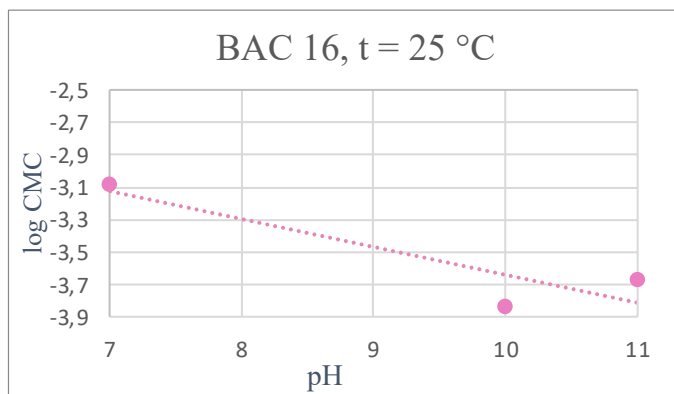
Tabulka č. 16: Výsledky měření CMC BAC 14, t = 25 °C.



Graf č. 16: Závislost log CMC na pH BAC 14, t = 25 °C.

pH	CMC [mol/l]	log CMC
7	0,00083	-3,0787
10	0,00015	-3,8266
11	0,00021	-3,6685

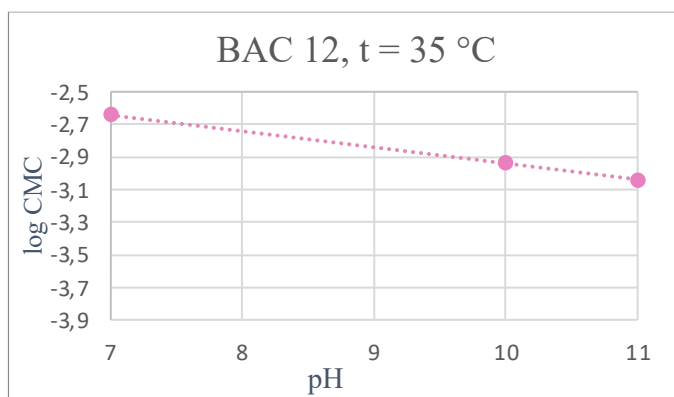
Tabulka č. 17: Výsledky měření CMC BAC 16, t = 25 °C.



Graf č. 17: Závislost log CMC na pH BAC 16, t = 25 °C.

pH	CMC [mol/l]	log CMC
7	0,00227	-2,6432
10	0,00116	-2,9368
11	0,00091	-3,0418

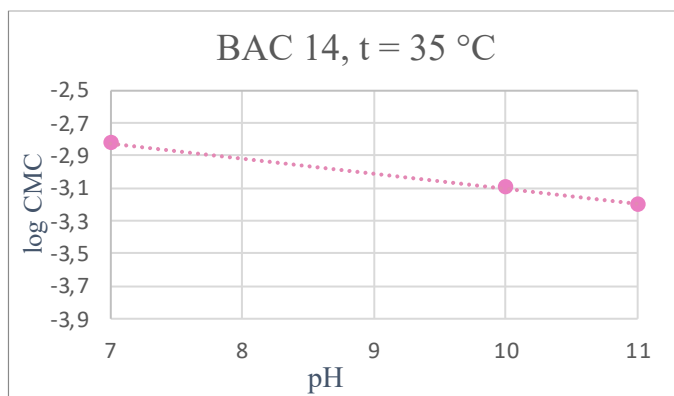
Tabulka č. 18: Výsledky měření CMC BAC 12, t = 35 °C.



Graf č. 18: Závislost log CMC na pH BAC 12, t = 35 °C.

pH	CMC [mol/l]	log CMC
7	0,00150	-2,8249
10	0,00080	-3,0984
11	0,00063	-3,1988

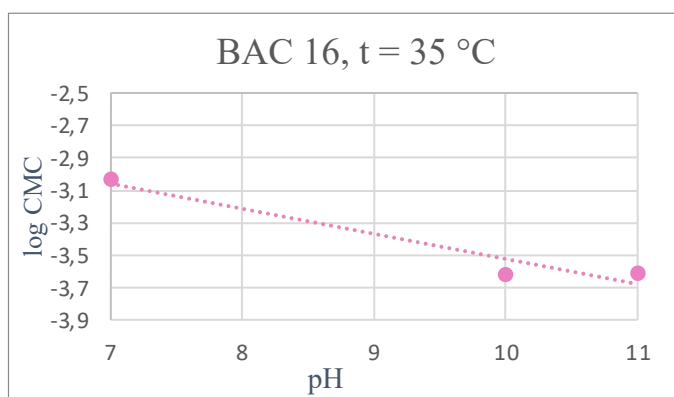
Tabulka č. 19: Výsledky měření CMC BAC 12, t = 35 °C.



Graf č. 19: Závislost log CMC na pH BAC 14, t = 35 °C.

pH	CMC [mol/l]	log CMC
7	0,00093	-3,0319
10	0,00024	-3,6161
11	0,00025	-3,6071

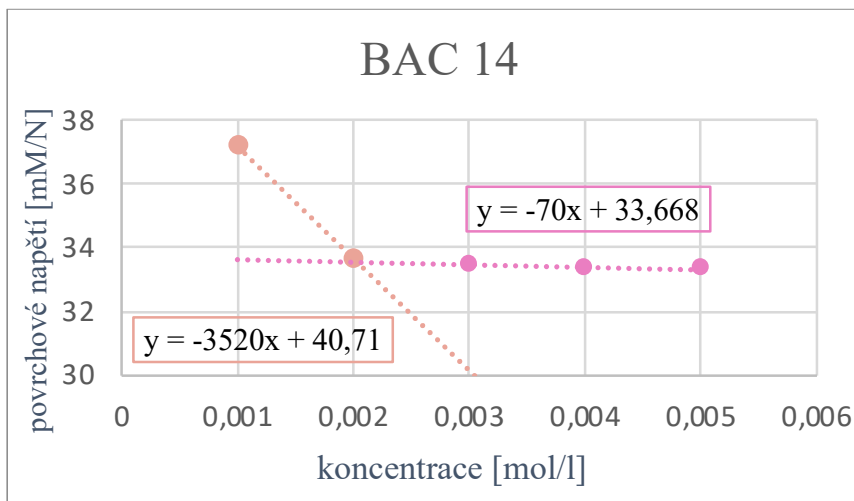
Tabulka č. 20: Výsledky měření CMC BAC 16, t = 35 °C.



Graf č. 20: Závislost log CMC na pH BAC 16, t = 35 °C.

8.2. Výsledky získané měřením povrchového napětí

Výsledky jednotlivých měření jsou znázorněny grafy č. 21–24.

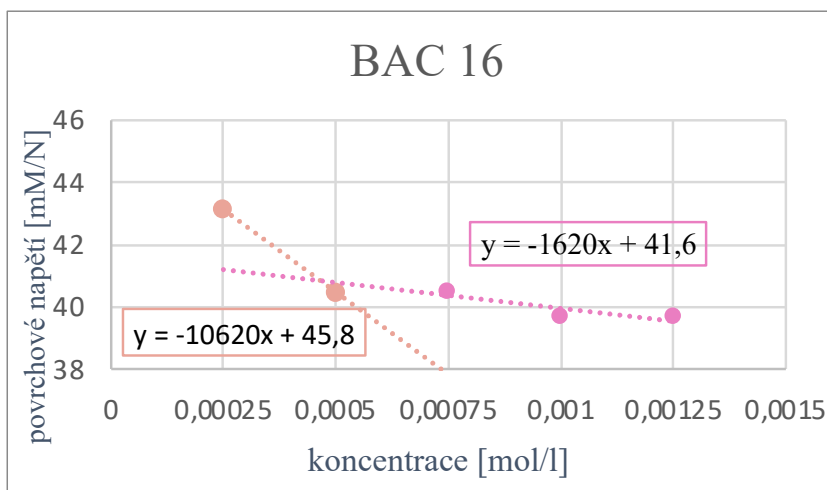


Graf č. 21: Závislost povrchového napětí na koncentraci BAC 14.

Hodnota CMC BAC 14 byla stanovena z průsečíku předpisu funkcí přímek:

$$-3520x + 40,71 = -70x + 33,668$$

$$x = 0,00196 \text{ mol/l}$$

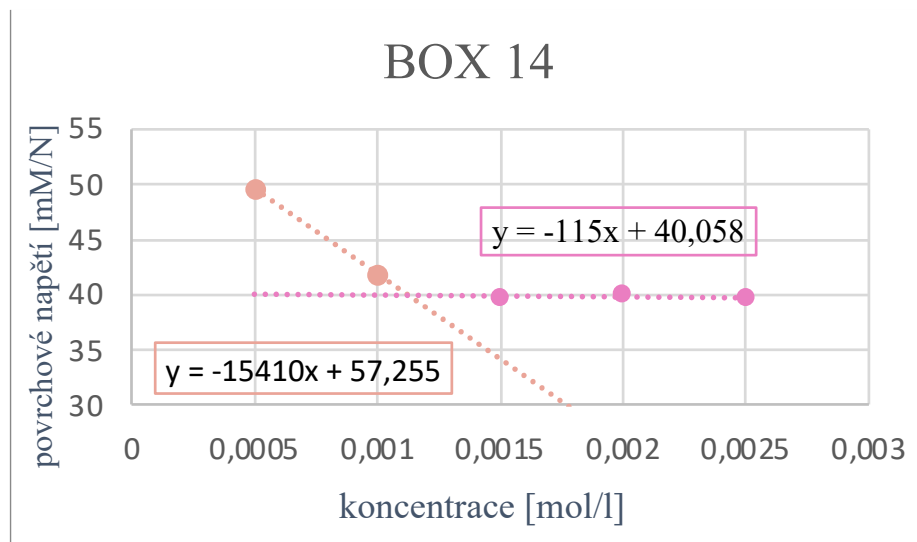


Graf č. 22: Závislost povrchového napětí na koncentraci BAC 16.

Hodnota CMC BAC 16 byla stanovena z průsečíku předpisu funkcí přímek:

$$-10620x + 45,8 = -1620x + 41,6$$

$$x = 0,00047 \text{ mol/l}$$

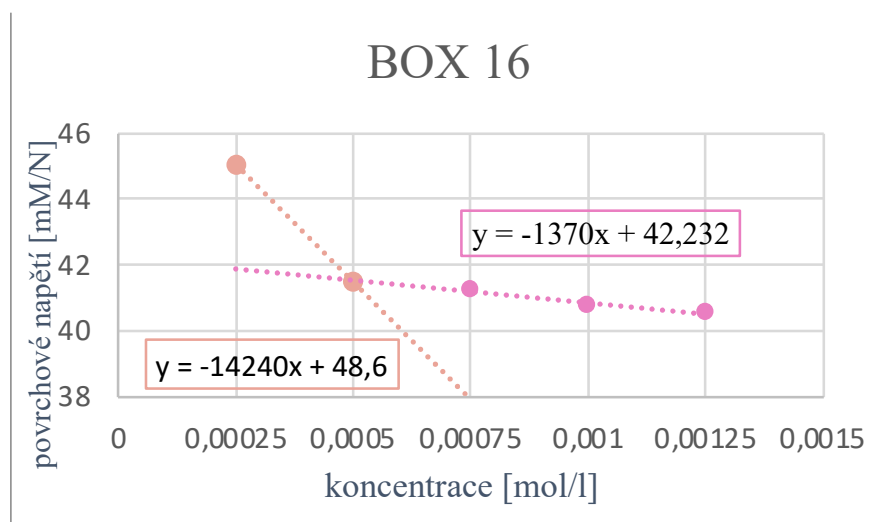


Graf č. 23: Závislost povrchového napětí na koncentraci BOX 14.

Hodnota CMC BOX 14 byla stanovena z průsečíku předpisu funkcí přímek:

$$-15410x + 57,255 = -115x + 40,058$$

$$x = 0,00112 \text{ mol/l}$$



Graf č. 24: Závislost povrchového napětí na koncentraci BOX 16.

Hodnota CMC BOX 16 byla stanovena z průsečíku předpisu funkcí přímek:

$$-14240x + 48,6 = -1370x + 42,232$$

$$x = 0,00049 \text{ mol/l}$$

9. DISKUSE

9.1. Stanovení CMC konduktometrickou metodou

V experimentální části práce byl sledován vliv několika faktorů na hodnotu CMC dvou homologních řad látek typu kvarterních amoniových solí. Těmito faktory byly délka alkylového řetězce, teplota a pH. Vzhledem k časové náročnosti experimentu bylo měření provedeno pro vybrané hodnoty teploty, a to konkrétně 25 °C, 35 °C a 50 °C a pro vybrané hodnoty pH, konkrétně pH 7, 10 a 11.

Bylo zjištěno, že hodnota CMC klesá s rostoucí délkou alkylového řetězce, jak je znázorněno grafy č. 3–8. Tato klesající závislost je plně v souladu s odbornou literaturou. (Balgavý a Devínský 1996, s. 23–63; Bartovská a Šišková 2018, s. 202–208) U látek typu BOX při teplotě 35 °C a 50 °C došlo k výraznému poklesu CMC mezi BOX 12 a BOX 14, zatímco hodnota CMC u BOX 16 byla vyšší než u BOX 14. To mohlo být způsobeno přítomností nečistot u BOX 14, což vedlo ke snížení CMC.

Dalším sledovaným faktorem na hodnotu CMC byla teplota. Mohajeri a Noudeh (2011, s. 2268–2274) ve své studii uvádějí, že u ionických tenzidů s rostoucí teplotou nejprve dochází ke snížení kritické micelární koncentrace na minimum při cca 25 °C a následně se zvyšováním teploty dochází k růstu hodnot CMC. Naopak u neionických tenzidů popisují snižování CMC v závislosti na rostoucí teplotě. To může být vysvětleno destrukcí vodíkových vazeb mezi molekulami vody a hydrofilními skupinami tenzidu. V experimentální části této práce byly měřeny kvarterní amoniové soli, jež se řadí mezi látky ionické. Měření bylo provedeno při teplotách 25 °C, 35 °C a 50 °C a byl tedy očekáván rostoucí vztah mezi rostoucí teplotou a hodnotami CMC. Tento vztah byl také potvrzen, jak znázorňují grafy č. 9–14.

Při přechodu do alkalické oblasti pH došlo u všech látek k poklesu CMC, jak znázorňují grafy č. 15–20. To mohlo být způsobeno rostoucí iontovou silou a současným stínícím efektem elektrostatické repulze mezi hydrofilními částmi tenzidů. Klesající hodnota pH však nebyla u látek lineární, hodnota klesala do pH 10 a poté se již výrazně neměnila. Tento fenomén může být vysvětlena omezenou disociací molekul PAL. Z naměřených hodnot také vyplývá, že vliv pH na CMC

je větší než vliv teploty, jak je patrné například při porovnání grafů č. 11 a 20. V odborné literatuře je uváděno, že vliv pH je patrný na CMC ionických látek, naopak CMC neionických látek není pH ovlivněna. (Strnadová a Kvítek 2009, s. 315–319) Stanovovány byly látky ionické, byla u nich tedy předpokládána významná závislost CMC na pH a ta byla také potvrzena.

Výhodou konduktometrického stanovení CMC byla jednoduchost měření a použití menšího množství vzorku. Za nevýhodu může být považována větší časová náročnost při vyhodnocení naměřených dat a možnost měření pouze ionických tenzidů.

9.2. Stanovení CMC měřením povrchového napětí

Wilhelmyho destičkovou metodou byly následně změřeny látky BAC 14, BAC 16, BOX 14 a BOX 16 při teplotě 25 °C a pH 7. I touto metodou byl potvrzen vztah mezi rostoucí délkou řetězce a klesající hodnotou CMC, což je patrné z tabulky č. 21.

	CMC [mol/l]	log CMC
BAC 14	0,00196	-2,7074
BAC 16	0,00047	-3,3310
BOX 14	0,00112	-2,9491
BOX 16	0,00049	-3,3127

Tabulka č. 21: Výsledky CMC získané měřením povrchového napětí.

Výhodou Wilhelmyho destičkové metody byla menší časová náročnost měření i následného vyhodnocování naměřených dat. Nevýhodou destičkové metody bylo použití většího množství vzorku stanovované látky a možná materiálová deformovatelnost platinové destičky, která mohla vést k nepřesnostem měření.

9.3. Porovnání výsledků

Výsledky měření CMC získané konduktometrickou metodou a měřením povrchového napětí pomocí Wilhelmyho destičkové metody jsou porovnány v tabulce č. 22.

	CMC_k [mol/l]	CMC_w [mol/l]	log CMC_k	log CMC_w
BAC 14	0,00151	0,00196	-2,8219	-2,7074
BAC 16	0,00083	0,00047	-3,0787	-3,3310
BOX 14	0,00099	0,00112	-3,0024	-2,9491
BOX 16	0,00076	0,00049	-3,1181	-3,3127

Tabulka č. 22: Výsledky měření CMC konduktometrickou metodou a měřením pomocí Wilhelmyho destičky. CMC_k značí kritickou micelární koncentraci naměřenou konduktometrickou metodou a CMC_w kritickou micelární koncentraci naměřenou pomocí Wilhelmyho destičky.

Při porovnání výsledků získaných změřením oběma metodami je možné uvést, že byly získány hodnoty CMC, jež se výrazně nelišily. Stanovení CMC pomocí Wilhelmyho destičky je instrumentálně jednodušší, ale pro stanovení CMC nových látek je vzhledem k diametrálnímu rozdílu ve spotřebě vzorku výhodnější použití konduktometrické metody.

10. ZÁVĚR

V experimentální části této práce byla stanovena kritická micelární koncentrace u látek na bázi kvarterních amoniových solí. CMC byla stanovena konduktometrickou metodou a měřením povrchového napětí, konkrétně pomocí Wilhelmyho destičky. Stanovovanými látkami byly BAC 12, BAC 14, BAC 16, BOX 12, BOX 14 a BOX 16.

U těchto látek byl sledován vliv délky alkylového řetězce, teploty a pH na hodnoty kritické micelární koncentrace. Byl potvrzen vztah mezi rostoucí délkou alkylového řetězce a klesající CMC. Dále byl potvrzen vztah mezi rostoucí teplotou a rostoucí CMC. Také byla potvrzena závislost CMC ionických tenzidů na pH.

Dále byla porovnána konduktometrická metoda s Wilhelmyho destičkovou metodou, přičemž je možné konstatovat, že naměřené výsledky se diametrálně nelišily, a to jak mezi sebou, tak v porovnání s odbornou literaturou.

Tyto kvartérní amoniové soli mohou být jak aktivní, tak pomocnou látkou z hlediska přípravy léčivých přípravků, dekontaminačních a dezinfekčních směsí. Proto je dobré znát jejich chování za různých podmínek čehož může být využito při dalším vývoji technologických postupů. Centrum biomedicínského výzkumu FN HK se těmto látkám věnuje dlouhodobě a každý výsledek z takto ověřených látek je dobrým začátkem pro hodnocení vlastností látek nových.

11. LITERATURA

AKIMITSU, Nobuyoshi, Hiroshi HAMAMOTO, Ryu-ichi INOUE, Mikio SHOJI, Akifumi AKAMINE, Koh-ichi TAKEMORI, Naotaka HAMASAKI a Kazuhisa SEKIMIZU, 1999. Increase in Resistance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* to β -Lactams Caused by Mutations Conferring Resistance to Benzalkonium Chloride, a Disinfectant Widely Used in Hospitals . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [online]. 43(12), 3042–3043. ISSN 0066-4804, 1098-6596. Dostupné z: doi:10.1128/AAC.43.12.3042

BÄHRLE-RAPP, Marina, 2012. *Springer Lexikon Kosmetik und Körperpflege*. 4., überarb. und erweiterte Aufl. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. ISBN 978-3-642-24688-3.

BALGAVÝ, Pavol a Ferdinand DEVÍNSKY, 1996. Cut-off effects in biological activities of surfactants. *Advances in Colloid and Interface Science* [online]. 66, 23–63. ISSN 00018686. Dostupné z: doi:10.1016/0001-8686(96)00295-3

BARTOVSKÁ, Lidmila a Marie ŠIŠKOVÁ, 2018. *Fyzikální chemie povrchů a koloidních soustav*. Vyd. 6., přeprac. Praha: Vydavatelství VŠCHT. ISBN 978-80-7080-745-3.

BENKOVA, Marketa, Ondrej SOUKUP, Lukas PRCHAL, Radek SLEHA, Tina ELERŠEK, Martin NOVAK, Kristina SEPČIĆ, Nina GUNDE-CIMERMAN, Rafael DOLEZAL, Vanda BOSTIK, Pavel BOSTIK a Jan MAREK, 2019. Synthesis, Antimicrobial Effect and Lipophilicity-Activity Dependence of Three Series of Dichained *N*-Alkylammonium Salts. *ChemistrySelect* [online]. 4(41), 12076–12084. ISSN 2365-6549, 2365-6549. Dostupné z: doi:10.1002/slct.201902357

BRAOUDAKI, M. a A. C. HILTON, 2004. Adaptive Resistance to Biocides in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and Cross-Resistance to Antimicrobial Agents. *Journal of Clinical Microbiology* [online]. 42(1), 73–78. ISSN 0095-1137, 1098-660X. Dostupné z: doi:10.1128/JCM.42.1.73-78.2004

BUREŠ, Filip, 2019. Quaternary Ammonium Compounds: Simple in Structure, Complex in Application. *Topics in Current Chemistry* [online]. 377(3), 14. ISSN 2365-0869, 2364-8961. Dostupné z: doi:10.1007/s41061-019-0239-2

CORTÉS, Hernán, Héctor HERNÁNDEZ-PARRA, Sergio A. BERNAL-CHÁVEZ, María L. Del PRADO-AUDELO, Isaac H. CABALLERO-FLORÁN, Fabiola V. BORBOLLA-JIMÉNEZ, Maykel GONZÁLEZ-TORRES, Jonathan J. MAGAÑA a Gerardo LEYVA-GÓMEZ, 2021. Non-Ionic Surfactants for Stabilization of Polymeric Nanoparticles for Biomedical Uses. *Materials* [online]. 14(12), 3197. ISSN 1996-1944. Dostupné z: doi:10.3390/ma14123197

DATAPHYSICS INSTRUMENTS GMBH, 2023. *Contact angle* [online]. Dostupné z: <https://www.dataphysics-instruments.com/knowledge/understanding-interfaces/contact-angle/>

DEPARTMENT OF HEALTH AND SOCIAL CARE (DHSC) a PFIZER LIMITED & BIONTECH MANUFACTURING GMBH, 2023. *Summary of the Public Assessment Report for COVID-19 Vaccine Pfizer/BioNTech* [online]. Dostupné z: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/summary-public-assessment-report-for-pfizerbiontech-covid-19-vaccine>

EISHA, Ahmed, 2020. “Breaking Down” Surfactants: What they are, how they work, and their role in the pandemic. *Dispersa* [online]. [vid. 2023-02-24]. Dostupné z: <https://www.dispersa.ca/blog/what-are-surfactants-and-how-do-they-work/>

FAIT, M. Elisa, Laura BAKAS, Graciela L. GARROTE, Susana R. MORCELLE a Mario C. N. SAPARRAT, 2019. Cationic surfactants as antifungal agents. *Applied Microbiology and Biotechnology* [online]. 103(1), 97–112. ISSN 0175-7598, 1432-0614. Dostupné z: doi:10.1007/s00253-018-9467-6

FARIAS, Charles Bronzo B., Fabíola C.G. ALMEIDA, Ivison A. SILVA, Thais C. SOUZA, Hugo M. MEIRA, Rita de Cássia F. SOARES DA SILVA, Juliana M. LUNA, Valdemir A. SANTOS, Attilio CONVERTI, Ibrahim M. BANAT a Leonie A. SARUBBO, 2021. Production of green surfactants: Market prospects. *Electronic Journal of Biotechnology* [online]. 51, 28–39. ISSN 07173458. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejbt.2021.02.002

GHOSH, Sampad, Anirban RAY a Nabakumar PRAMANIK, 2020. Self-assembly of surfactants: An overview on general aspects of amphiphiles. *Biophysical Chemistry* [online]. 265, 106429. ISSN 03014622. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpc.2020.106429

GRIFFIN, W.C., 1949. Classification of Surface-Active Agents by “HLB”. *Journal of Cosmetic Science* [online]. 1949. Dostupné z: <http://journal.scconline.org/contents/cc1949/cc001n05.html>

GUIN, Mridula, R. A. ROOPA, Preeti JAIN a Nakshatra Bahadur SINGH, 2022. Heterocyclic Surfactants and Their Applications in Cosmetics. *ChemistrySelect* [online]. 7(8) [vid. 2023-04-15]. ISSN 2365-6549, 2365-6549. Dostupné z: doi:10.1002/slct.202103989

HAKIMI PARIZI, Maryam, Abbas PARDAKHTY, Iraj SHARIFI, Saeedeh FARAJZADEH, Mohammad Hossein DAIE PARIZI, Hamid SHARIFI, Ali Reza KEYHANI, Mahshid MOSTAFAVI, Mehdi BAMOROVAT a Daryoush GHAFFARI, 2019. Antileishmanial activity and immune modulatory effects of benzoxonium chloride and its entrapped forms in niosome on *Leishmania tropica*. *Journal of Parasitic Diseases* [online]. 43(3), 406–415. ISSN 0971-7196, 0975-0703. Dostupné z: doi:10.1007/s12639-019-01105-7

HUANG, Ziyu, Yingying LIN, Fazheng REN, Sijia SONG a Huiyuan GUO, 2019. Benzalkonium bromide is effective in removing *Bacillus cereus* biofilm on stainless steel when combined with cleaning-in-place. *Food Control* [online]. 105, 13–20. ISSN 09567135. Dostupné z: doi:10.1016/j.foodcont.2019.05.017

HUGHES, Kara, Weiqi HAN, Viviane YARGEAU a Sasha OMANOVIC, 2023. Electrochemical oxidation of the increasingly used disinfectant benzalkonium chloride. *The Canadian Journal of Chemical Engineering* [online]. cjce.24842. ISSN 0008-4034, 1939-019X. Dostupné z: doi:10.1002/cjce.24842

KERTYS, Martin, 2021. *Základy všeobecnej farmakológie*. 1. vydanie. Bratislava: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-1746-8.

KOMÁREK, Pavel, 2006. *Technologie léků: galenika*. 3., přepracované a doplněné vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-423-2.

KOOPAL, Luuk K, 2008. Chapter 5, Interface Science 2008: Measurement of the interfacial tension [online]. [vid. 2023-01-23]. Dostupné z: doi:10.13140/RG.2.1.2678.0888

KRÜSS, 2023. *Wilhelmy plate method* [online] [vid. 2023-04-17]. Dostupné z: <https://www.kruss-scientific.com/en/know-how/glossary/wilhelmy-plate-method>

KUCHAŘ, Miroslav, 2014. *Farmaceutický encyklopedický slovník*. Vyd. 1. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. ISBN 978-80-7080-876-4.

KVÍTEK, Libor a Aleš PANÁČEK, 2007. *Základy koloidní chemie*. 2007.

LIN, Ching-Erh, 2004. Determination of critical micelle concentration of surfactants by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A* [online]. 1037(1–2), 467–478. ISSN 00219673. Dostupné z: doi:10.1016/j.chroma.2003.11.059

LOUDON, Irvine, 2008. The use of historical controls and concurrent controls to assess the effects of sulphonamides, 1936–1945. *Journal of the Royal Society of Medicine* [online]. 101(3), 148–155. ISSN 0141-0768, 1758-1095. Dostupné z: doi:10.1258/jrsm.2008.081005

LUKÁČ, Miloš, Martin MRVA, Mária GARAJOVÁ, Gabriela MOJŽIŠOVÁ, Lenka VARINSKÁ, Ján MOJŽIŠ, Marián SABOL, Janka KUBINCOVÁ, Hana HARAGOVÁ, František ONDRISKA a Ferdinand DEVÍNSKY, 2013. Synthesis, self-aggregation and biological properties of alkylphosphocholine and alkylphosphohomocholine derivatives of cetyltrimethylammonium bromide, cetylpyridinium bromide, benzalkonium bromide (C16) and benzethonium chloride. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 66, 46–55. ISSN 02235234. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmech.2013.05.033

MABROUK, Mokhtar M., Nouran A. HAMED a Fotouh R. MANSOUR, 2023. Spectroscopic methods for determination of critical micelle concentrations of surfactants; a comprehensive review. *Applied Spectroscopy Reviews* [online]. 58(3), 206–234. ISSN 0570-4928, 1520-569X. Dostupné z: doi:10.1080/05704928.2021.1955702

MARKOVA, Aneta, Michaela HYMPANOVA, Marek MATULA, Lukas PRCHAL, Radek SLEHA, Marketa BENKOVA, Lenka PULKRABKOVA, Ondrej SOUKUP, Zuzana KROCOVA, Daniel JUN a Jan MAREK, 2021. Synthesis and Decontamination Effect on Chemical and Biological Agents of Benzoxonium-Like Salts. *Toxics* [online]. 9(9), 222. ISSN 2305-6304. Dostupné z: doi:10.3390/toxics9090222

MERCHEL PIOVESAN PEREIRA, Beatriz a Ilias TAGKOPOULOS, 2019. Benzalkonium Chlorides: Uses, Regulatory Status, and Microbial Resistance. *Applied and Environmental Microbiology* [online]. 85(13), e00377-19. ISSN 0099-2240, 1098-5336. Dostupné z: doi:10.1128/AEM.00377-19

MOHAJERI, Ehsan a Gholamreza Dehghan NOUDEH, 2011. Effect of Temperature on the Critical Micelle Concentration and Micellization Thermodynamic of Nonionic Surfactants: Polyoxyethylene Sorbitan Fatty Acid Esters. *E-Journal of Chemistry* [online]. 9, 961739. ISSN 2090-9063. Dostupné z: doi:10.1155/2012/961739

MORO, Manuel E. a Licesio J. RODRIGUEZ, 1991. Application of phase separation and mass action models to low aggregation number micelles: a comparative study. *Langmuir* [online]. 7(10), 2017–2020. ISSN 0743-7463, 1520-5827. Dostupné z: doi:10.1021/la00058a009

MÜLLEROVÁ, Martina, Marek ŠVÁB a Manuela Moreira dos SANTOS, 2007. Měření kritických micelárních koncentrací tenzidů ve vodných roztocích. *Chemické listy*. 2007. ISSN 0009-2770.

MYERS, Drew, 2006. *Surfactant science and technology*. 3rd ed. Hoboken, N.J.: J. Wiley. ISBN 978-0-471-68024-6.

NESMĚRÁK, Karel a Irena NĚMCOVÁ, 2006. Determination of Critical Micelle Concentration by Electrochemical Means. *Analytical Letters* [online]. 39(6), 1023–1040. ISSN 0003-2719, 1532-236X. Dostupné z: doi:10.1080/00032710600620302

RAHMAN, A. a C. W. BROWN, 1983. Effect of pH on the critical micelle concentration of sodium dodecyl sulphate. *Journal of Applied Polymer Science* [online]. 28(4), 1331–1334. ISSN 00218995, 10974628. Dostupné z: doi:10.1002/app.1983.070280407

ROWE, Raymond C., Paul J. SHESKEY, Siân C. OWEN a AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION, ed., 2006. *Handbook of pharmaceutical excipients: edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen*. 5th ed. London; Greyslake, IL; Washington, DC: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association. ISBN 978-1-58212-058-4.

SAAD, Sameh M.I., Zdenka POLICOVA a A. Wilhelm NEUMANN, 2011. Design and accuracy of pendant drop methods for surface tension measurement. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* [online]. 384(1–3), 442–452. ISSN 09277757. Dostupné z: doi:10.1016/j.colsurfa.2011.05.002

SEKHON, Bhupinder Singh, 2013. Surfactants: Pharmaceutical and Medicinal Aspects. *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management* [online]. 1(1), 43–68. ISSN 2321-2225. Dostupné z: doi:10.15415/jptrm.2013.11004

SHAH, Afzal, Suniya SHAHZAD, Azeema MUNIR, Mallikarjuna N. NADAGOUDA, Gul Shahzada KHAN, Dilawar Farhan SHAMS, Dionysios D. DIONYSIOU a Usman Ali RANA, 2016. Micelles as Soil and Water Decontamination Agents. *Chemical Reviews* [online]. 116(10), 6042–6074. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/acs.chemrev.6b00132

SHARMA, Rahul, Bhanushree GUPTA, Toshikee YADAV, Srishti SINHA, Arvind Kumar SAHU, Yevgen KARPICHEV, Nicholas GATHERGOOD, Jan MAREK, Kamil KUCA a Kallol Kumar GHOSH, 2016. Degradation of Organophosphate Pesticides Using Pyridinium Based Functional Surfactants. 40.

SHCHUKIN, E. D., ed., 2001. *Colloid and surface chemistry*. 1st ed. Amsterdam ; New York: Elsevier. Studies in interface science, v. 12. ISBN 978-0-444-50045-8.

SITA PROCESS SOLUTION, 2019. *Process parameter surface tension* [online]. Dostupné z: <https://www.sita-process.com/information-service/process-parameter-surface-tension/overview/>

STRNADOVÁ, Hana a Libor KVÍTEK, 2009. Vliv pufry na tvorbu micel vybraných povrchově aktivních látek. *Chem. Listy* 103. 2009.

SUHAIL, Muhammad, Ashok JANAKIRAMAN KUMAR, Abid NAEEM a Syed BADSHAH FAISAL, 2019. Surfactants and their Role in Pharmaceutical Product Development: An overview. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutics*. 2019.

SÚKL, 2020. *Souhrn údajů o přípravku Ajatin Profarma tinktura* [online]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0058236>

SVOBODA, Emanuel a Roman BAKULA, 1992. *Molekulová fyzika*. Vyd. 1. Praha: Academia. ISBN 978-80-200-0025-5.

ŠMIDRKAL, Jan, 2020. *Tenzidy*. Vydání: první. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. ISBN 978-80-7592-056-0.

ŠVIHOVEC, Jan, Jan BULTAS, Pavel ANZENBACHER, Jaroslav CHLÁDEK, Jan PŘÍBORSKÝ, Jiří SLÍVA a Martin VOTAVA, ed., 2018. *Farmakologie*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-5558-8.

U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2006. *Reregistration Eligibility Decision for Alkyl Dimethyl Benzyl Ammonium Chloride (ADBAC)* [online]. 2006. B.m.: U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. Dostupné z: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/P1005J4P.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=2006+Thru+2010&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C06thru10%5CTxt%5C00000011%5CP1005J4P.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL>

VINCENT, Brian, 2014. McBain and the centenary of the micelle. *Advances in Colloid and Interface Science* [online]. 203, 51–54. ISSN 00018686. Dostupné z: doi:10.1016/j.cis.2013.11.012

ZHANG, Jianghe, Yan YAN, Yujie LI, Chengcheng SHEN a Yiming ZHANG, 2021. Topical effect of benzalkonium bromide on wound healing and potential cellular and molecular mechanisms. *International Wound Journal* [online]. 18(5), 566–576. ISSN 1742-4801, 1742-481X. Dostupné z: doi:10.1111/iwj.13555

ZHOU, Chengcheng a Yilin WANG, 2020. Structure–activity relationship of cationic surfactants as antimicrobial agents. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. 45, 28–43.