



Korespondenční Seminář Inspirovaný Chemickou Tematikou

Ročník 12 (2013/2014)

Série 2



Korespondenční seminář
probíhá pod záštitou
Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy
Hlavova 2030
128 43 Praha 2

Milí příznivci chemie i ostatních přírodovědných oborů!

Právě držíte v rukou zadání úloh Korespondenčního Semináře Inspirovaného Chemickou Tematikou, KSICHTu. Už dvanáctým rokem pro vás, středoškoláky, KSICHT připravují zaměstnanci a studenti Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy, Vysoké školy chemicko-technologické v Praze, Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity, Univerzity Palackého v Olomouci, Technické univerzity v Liberci a Univerzity Pardubice.

Jak KSICHT probíhá?

Korespondenční seminář je soutěž, při níž si vy, řešitelé KSICHTu, dopisujete s námi, autory, a naopak. Vy nám pošlete řešení zadaných úloh, my vše opravíme, ohodnotíme a zašleme vám je zpátky s přiloženým autorským řešením a pěti úlohami nové série. To všechno se za celý školní rok čtyřikrát zopakuje.

Proč řešit KSICHT?

V rámci tohoto semináře se zdokonalíte nejen v chemii samotné, ale i v mnoha dalších užitečných dovednostech. Za všechny jmenujme zlepšení logického myšlení, schopnosti vyhledávat informace, třídít je a zařazovat je do kontextu. Ačkoliv to zní možná hrozivě, nebojte, ono to půjde vlastně samo.

Na výletech se můžete seznámit s dalšími řešiteli KSICHTu a námi, autory, studenty a zaměstnanci vysokých škol. Máte šanci rozšířit si své obzory, ale taky se bavit a užít si. Uvidíte, že chemici nejsou suchaři v bílých pláštích.

Na konci školního roku pořádáme na Přírodovědecké fakultě UK odborné soustředění, kde si vyzkoušíte práci v laboratoři, seznámíte se s moderními přístroji a poslechnete si zajímavé přednášky. Pro nejlepší řešitele jsou připraveny hodnotné ceny!

Pro letošní akademický rok se nám navíc podařilo zajistit **promíjení přijímacích zkoušek** do chemických (a některých dalších) studijních oborů **na Přírodovědecké fakultě UK**. Bez přijímací zkoušky budou přijati řešitelé, kteří ve školním roce 2012/2013 získali alespoň 50 % z celkového počtu bodů nebo ve školním roce 2013/2014 v 1.-3. sérii získají alespoň 50 % z celkového počtu bodů za tyto série.

Jaké úlohy na vás čekají?

Úlohy se týkají různých odvětví chemie a snažíme se, aby si v nich každý z vás přišel na své. Jsou tu úložky hravé i pravé lahůdky, jejichž vyřešení už dá práci. Nechceme jen suše prověřovat vaše znalosti, procvičíte si i chemickou logiku a v experimentální úloze prokážete též svou chemickou zručnost. Pokud nezvládnete vyřešit všechny úlohy, vůbec to nevádí, byli bychom moc rádi, kdybyste si z řešení úloh odnesli nejen poučení, ale hlavně abyste se při řešení KSICHTu dobře bavili. Jak se nám naše snažení daří, to už musíte posoudit sami.

KSICHT vám přináší s každou sérií i seriál, čtení na pokračování. V letošním ročníku zařazujeme na vaše přání seriál o metabolismu léčiv. Dozvíte se spoustu zajímavých informací, které vám umožní přemýšlet o světě kolem sebe trochu jinak. Znalosti, které získáte, pak můžete použít nejen při řešení úloh KSICHTu, ale i při dalším studiu chemie.

Jak se tedy můžete stát řešiteli KSICHTu?

Není nic jednoduššího! Stačí se jen zaregistrovat¹ na našich webových stránkách. Řešení nám poté můžete posílat buď klasicky na adresu KSICHT, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2 nebo elektronicky přes webový formulář² jako soubory typu PDF.

V případě jakýchkoliv dotazů či nejasností se na nás prosím kdykoliv obraťte e-mailem ksicht@natur.cuni.cz.

Každou úlohu vypracujte na zvláštní papír (aspoň formátu A5, menší kusy papíru mají totiž tendenci se ztrácet), uveďte svoje celé jméno, název a číslo úlohy! Řešení pište čitelně, vězte, že nemůžeme považovat za správné něco, co nelze přečíst.

V případě, že posíláte úlohy přes webový formulář, uložte každou úlohu do samostatného souboru typu PDF a nezapomeňte v záhlaví každé stránky uvést svoje celé jméno, název a číslo úlohy! Více informací o elektronickém odesílání řešení naleznete přímo na stránce s formulářem. Neposílejte nám prosím naskenovaná řešení, neboť jsou často velice špatně čitelná. Výjimkou jsou nakreslené a naskenované obrázky, které připojíte k řešení napsanému na počítači.

Do řešení také pište všechny vaše postupy, kterými jste dospěli k výsledku, neboť i ty budujeme. Uveďte raději více než méně, protože se může stát, že za strohou odpověď nemůžeme dát téměř žádné body, ačkoli je správná. Řešení vypracovávejte samostatně, neboť při společném řešení se spoluřešitelé podělí o získané body rovným dílem.

¹ <http://ksicht.natur.cuni.cz/prihlaska>

² <http://ksicht.natur.cuni.cz/odeslani-reseni>

Tipy a triky

Pro kreslení chemických vzorců doporučujeme používat programy dostupné zdarma: MDL ISIS/Draw 2.5 (freeware s povinnou registrací; Windows, Mac OS), ChemSketch 10.0 Freeware (freeware s povinnou registrací; Windows) a Chemtool (GPL; Linux).

KSICHT na Internetu

Na webových stránkách KSICHTu³ naleznete brožurku ve formátu PDF a rovněž aktuální informace o připravovaných akcích.

Pokud máte dotaz k úloze, můžete se zeptat přímo autora na e-mailové adrese ve tvaru jmeno.prijmeni@ksicht.natur.cuni.cz. Jestliže má úloha více autorů, pište prvnímu uvedenému.

Den otevřených dveří na PřF UK

V pátek 17. ledna 2014 se na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze uskuteční Den otevřených dveří. Dozvíte se informace o studiu na fakultě, budete si moci prohlédnout laboratoře a dozvědět se aktuální novinky ve výzkumu. Srdečně vás zveme! Více informací naleznete na webových stránkách PřF UK.⁴

Termín odeslání 2. série

Série bude ukončena 6. ledna 2014. Vyřešené úlohy je třeba odeslat nejpozději v tento den (rozhoduje datum poštovního razítka či čas na serveru KSICHTu).

Úvodníček

Milé Ksichtáčky, milí Ksichtáci!

Máte rádi pohádky? Ne ty neškodné se spoustou mašliček a cukrovou polevou navrch. Mám na mysli opravdové, divoké a nespoutané příběhy, které se už dlouhé stovky let vypráví u ohňů zlobivým dětem. Příběhy, ve kterých to dopadne dobře jen občas a kde si nikdo nemůže být ničím jistý. Dějí se v nich stěží uvěřitelné věci, a přesto většina z nás věří, že se něco podobného klidně může stát. V této sérii bychom vám rádi vyprávěli několik takových příběhů. Bude však zcela na vás, zda se vám podaří všechny nástrahy úspěšně zdolat a naše pohádky pro vás skončí šťastně.

Sérii zahájíme již klasickou pohádkou Vařila myšička kašičku. Přizpůsobili jsme ji však našemu chemickému publiku, a nebude v ní proto nouze ani o chloroform a testy na zvířatech. Pomůžete naší myšce přečkat všechny nástrahy, které na ni číhají? Jako druhé v pořadí nás čeká vyprávění o velkém červeném hřebci. Pochází z Itálie a má čtyři kola. Přijdete na to, čím se krmí? Do druhé půlky série nás poté přenesou pohádky o Šíleně smutné princezně. Pokud chcete zjistit, proč princezna tolik plakala a jak byste snadno mohli kromě ní rozplakat i pana krále spolu s celým královským dvorem, je tato úloha pro vás ta pravá. Z tolika slz člověku vyhládne. Nastává proto pomalu čas na pořádný sendvič. Co byste řekli šťavnatým atomům železa obloženým z obou stran křupavými cyklopentadieny? Schválně si zkuste, jestli byste je také uměli připravit tak dobře jako pánové Miller, Tebboth a Tremain. Naši knihu pohádek zakončíme něčím opravdu starodávným. Mnohé archivy ukrývají netušená tajemství a ten náš nebude výjimkou. Podaří se vám s jeho pomocí vyloučit naši velkou chemickou záhadu?

Všechny příběhy mají kromě začátku i konec. Přeji vám proto mnoho úspěchů s luštěním a budu se na vás těšit u příští série.

Za autorský kolektiv,

Jan Havlík

³ <http://ksicht.natur.cuni.cz>

⁴ <http://www.natur.cuni.cz/faculty/studium/studium-bc/>

Zadání úloh 2. série 12. ročníku KSICHTu**Úloha č. 1: Vařila myšička kašičku****(7 bodů)**

Autorka: Lenka Šimonová



Karolínka (*Mus musculus var. alba*) se ráno probudila se strašlivým kručením v bříšku. V misticce prázdnou, v kastrůlku prázdnou, napadlo jí tedy: „Co kdybych si něco dobrého uvařila?“ Naštěstí si vzpomněla, že loni k Vánocům dostala od babičky prastarou kuchařku. Otevřela ji a dala se do čtení.

„...Barva mouky jest bělavá, poněkud nažloutlá, chuť jest nasládlá, vůně příjemná. Je-li mouka příliš žlutá, byla do ní přimíchána mouka kukuřičná. Řidčeji se do ní přimíchává sádra, křída, bílá hlinka neb i jiné nerosty, kteréžto přísady jsou však na škodu lidského (i myšího) zdraví. O tom, je-li mouka takto porušena, se přesvědčíme, nasypeme-li ji do zkumavky naplněné chloroformem. Někdy bývá do mouky rozemlet koukol, nebo námel, druh houby, který roste na obilných zrnech...“⁵

Karolínka se rozhlédla kolem sebe. Najít prázdnou zkumavku a chloroform nebylo těžké.

1. Co by Karolínka pozorovala, kdyby v mouce byly nerostné příměsi? Odůvodněte svoji odpověď.

No tohle, pomyslela si Karolínka, to je ale stará kuchařka. Houba se přeci nejmenuje námel, a kde by se vzal v mouce koukol?!

2. V dnešní době se dokonce „námelová houba“ pěstuje. Jak se tato houba jmenuje a k čemu se využívá? A proč si Karolínka myslí, že koukol v mouce určitě není?

V kuchařce píší, že na kašičku je potřeba 6 dkg cukru. „To je zvláštní... Tady v laboratoři jsme zvyklí počítat s moly! Raději si to přepočítám...“

3. Pomozte Karolínce spočítat, kolik molů je 6 dkg cukru (sacharosy).

„Achjo, chtěla jsem si kašičku omastit máslem, ale tu žádné není. Co kdybych si vyrobila margarín?“

⁵ Text použit z kuchařky Marie Janků-Sandtnerové – Kniha rozpočtů a kuchařských předpisů: Všem hospodyním k bezpečné přípravě dobrých, chutných a levných pokrmů.

„...Poněvadž jsou ceny tuků přirozených poměrně vysoké, jest snaha vyrobiti přípravky, které by svým účinkem a pokud možno i barvou a chutí se tukům vyrovnaly a byly levnější. K živočišným tukům patří margarín. K jeho výrobě se používá čerstvého loje, který se zahřeje na 45 °C a potom se dá tuhnutí. Pak se lisuje, při čemž se oddělí část tuhá (stearin) od části tekuté (oleomargarínu). Tato část se smíchá s mlékem a žlutým barvivem a margarín se pak stlouká jako smetana...“¹

4. Proč je stearin tuhý, zatímco oleomargarín tekutý? Jakým způsobem se ztužují tuky dnes?

Tak, kašička už je skoro hotová. To si pochutnám... Určitě lidem nebude vadit, když si vezmu skleničku toho hruškového moštu, který jim tady leží už přes měsíc a zatím se ho ani nedotkli. Jenom nevím, proč do něho nasypali ty kvasinky?

5. Mezitím se Karolínce na mléčné kašičce vytvořil škraloup. Jak vzniká a čím je tvořen?

Jak si tak Karolínka popíjí mošt a pochutnává na kašičce, zarachotí náhle klíč v zámku a do laboratoře vchází skupinka vědců. Karolínce dávají její obvyklou dávku disulfiramu a pouštějí se do práce. Co se však děje? Karolínce je zničehonic strašně zle, na packách se nemůže udržet, jak ji mravenčí, hlava se jí motá tak, že naráží do všeho, co jí stojí v cestě.

6. Co se s Karolínkou stalo? Proč se najednou cítí tak mizerně?

7. Na jakém výzkumu nyní vědci této laboratoře asi pracují? (Poznámka – na tento výzkum dostali vědci grant teprve nedávno...)

Jen co se Karolínce udělalo trochu lépe a porozhlédla se kolem sebe, zhrzila se, když uviděla, jaký nepořádek při vaření udělala. Chtěla umýt nádobí, ale nikde žádný saponát. „To je ale nevybavená laboratoř!“ pomyslela si, „ale nevádí, mám nápad!“ Z poličky vzala lahvičku s bílým práškem. Nebyla si ale jistá, zdali je to přesně to, co potřebuje, a proto provedla s práškem jednoduchý pokus. Do baňky s postranním vývodem nasypala 3 g prášku a poté přikapávala vodu. Vznikající plyn vedla do kádinky s vápennou vodou a po zfiltrování navázila 3,6 g pevné látky. Indikátorovým papírkem ověřila zásadité pH v baňce a plamenovou zkouškou ověřila, že kation opravdu barví plamen žlutě. Poté se jala vesele umývat nádobí.

8. Co za zázračný prášek používá Karolínka na čištění? Svoji hypotézu podložte výpočtem a popište reakce chemickými rovnicemi.

Potřebné údaje: $M_C=12,01$ g/mol ; $M_H=1,008$ g/mol ; $M_O=16$ g/mol ; $M_C=12$ g/mol ; $M_{Ca}=40,8$ g/mol

Úloha č. 2: Ferrari**(6 bodů)**

Autoři: Michal Řezanka, Pavla Perlíková



Ferrari a Porsche dokázaly rozdělit fanoušky sportovních automobilů na dva nesmiřitelné tábory. My se podíváme na první z nich – F12 Berlinetta.

740 koní netrpělivě podupává pod kapotou vozu. Červená, oranžová, zelená... Motor zařve a auto vyrazí jako neřízená střela. Na stovku vás katapultuje za 3,1, na dvoustovku za 8,5 sekundy a dovolí vám jet až 340 km h⁻¹.

Pokud nepatříte mezi fandy automobilů, tak vám předcházející hodnoty zřejmě moc neřeknou. Pro srovnání tedy uveďme, že Škoda Fabia s nejslabším motorem (59 koní) zrychlí na stokilometrovou rychlost za 16,5 vteřiny.

Podstatou získávání energie využitelné pro pohyb auta je spalování benzínu. K tomu je potřeba kyslík, který je nasáván do motoru buď přímo, prostřednictvím turbodmychadla nebo lze na krátkou chvíli použít takzvané „nitro“.

- a) Co je to „nitro“? Jak to, že se „nitro“ používá při spalování benzínu, když slovo „nitro“ má stejný základ jako slovo nitrogen (dusík), který s benzínem nehoří?
b) Proč se místo vzduchu při spalování benzínu nepoužívá čistý kyslík?

Při spalování benzínu vznikají výfukové plyny, mezi kterými se vyskytují i oxidy dusíku.

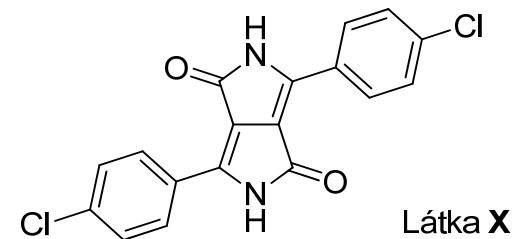
- Kde se ve výfukových plynech vezmou oxidy dusíku, když benzín obsahuje jen atomy uhlíku a vodíku?

Další sloučeninou obsaženou ve výfukových plynech je oxid uhličitý, který se dostává do atmosféry. Z té je zpět na kyslík přeměňován fotosyntézou.

- a) Spočítejte, kolik oxidu uhličitého (v kilogramech) vyprodukuje Ferrari na cestě z Prahy do Brna (206 km). Spotřeba benzínu činí 15,7 l/100 km. Pro jednoduchost počítejte, že benzín je tvořen pouze *n*-oktanem, jehož hustota je 703 kg.m⁻³.
b) Za jak dlouho by takové množství přeměnil zpět na kyslík jeden strom, když víte, že strom absorbuje za rok průměrně 6 kg oxidu uhličitého?

V osmdesátých letech vyvinula švýcarská firma Ciba-Geigy látku **X**. Tato látka se vyznačuje některými jedinečnými vlastnostmi, a tak není divu, že o látku brzy projevila zájem automobilka Ferrari a firma Ciba-Geigy začala bohatnout.

Kilogram látky **X** prodávala za 100 dolarů, i když výrobní náklady činily pouze 20 dolarů... Látka **X** je extrémně stálá, odolává UV záření a je velmi málo rozpustná. Absorbuje světlo o vlnové délce 504 nm a vyrábí se zahříváním 4-chlorbenzonitrilu s diisopropyl-butandioátem za přítomnosti 2-methylpropanolátu sodného v 2-methylpropanolu.



- K čemu se používá látka **X**?
- Jaká je barva světla o vlnové délce 504 nm?
- Jakou barvu má látka **X**?
- Vyznačte ve vzorci látky **X**, které atomy pocházejí z 4-chlorbenzonitrilu a které z diisopropyl-butandioátu. Vodíkové atomy zanedbejte.
- Zahrajte si na hlavního designera a nakreslete nám váš návrh na nejnovější Ferrari. Nejhezčí obrázky budou vystaveny na nástěnce KSICHTu.

Úloha č. 3: Šíleně smutná princezna**(9 bodů)**

Autoři: Markéta Zajícová, Michal Řezanka



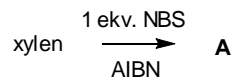
*Slza z tváře padá a té já se ptám,
pročpak já, ač tak mladá, jen zármutek mám.
Proč mi víno chutná jak hlína a blín,
proč jen já jsem tak smutná
a mám v duši stín?*

(J. Hammer ml., O. Fischer, H. Vondráčková: Slza z tváře padá)

Pokud jste pozorně sledovali tuto pohádku, určitě jste si všimli, že princezna měla vždy po ruce cibuli, aby mohla ve správný okamžik uronit slzu. Kromě propionylthioaldehydu, který nás při krájení cibule nutí nasazovat si lyžařské brýle, existuje celá řada dalších slzotvorných látek. Srdce organických chemiků zaplesají a mnozí z vás i zapláčou radostí při studiu syntéz těchto zajímavých látek.

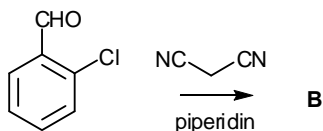
Pojďme se tedy, vyzbrojeni kapesníky, podívat na přípravu některých molekul používaných v slzných plynech. Vybrali jsme takové, jejichž syntéza vychází z různě substituovaných derivátů benzenu.

Začneme zlehka u poměrně jednoduché reakce (avšak s malinkou záludností).



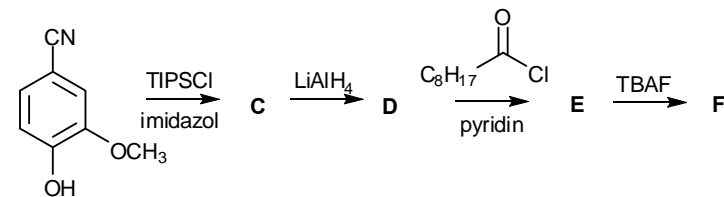
1. Napište produkt (produkty) **A**.
2. Na co se používají činidla NBS a AIBN?

Další ze slzotvorných látek je látka **B**, při jejíž syntéze lze použít období takzvané malonesterové syntézy.



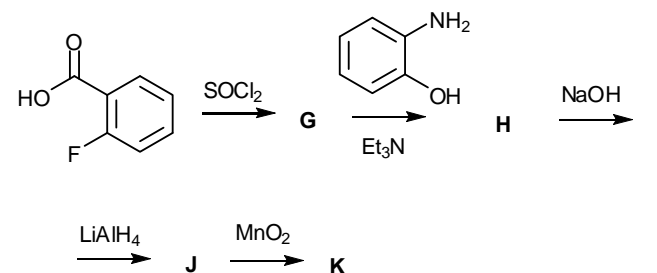
3. Nakreslete strukturu látky **B**.

Syntéza třetího „slzáku“ je již poněkud zajímavější a vychází z analogu jedné velmi známé voňavé sloučeniny.



4. Nakreslete struktury látek **C**, **D**, **E**, **F** (nápověda: činidlo TIPSCl se používá na chránění hydroxylových skupin a činidlo TBAF naopak na odstranění chránicí skupiny).
5. Nakreslete struktury činidel TIPSCl a TBAF.
6. Jaké přírodní látky se podobá výchozí látka pro syntézu sloučeniny **C** (a tudíž i sloučeniny **F**)?
7. Jak se jmenuje velmi známý strukturálně blízký analog sloučeniny **F**, který se nachází v plodech rostlin využívaných v kulinářství? Toto využití má ovšem háček, protože leckterému konzumentovi těchto pochutin i slza ukápne.

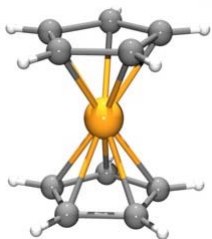
Poslední ze syntéz je již pro opravdové fajnšmekry a pokud u ní propadnete v pláč, je to zaručeně způsobeno látkou **K**.



8. Nakreslete struktury látek **G**, **H**, **I**, **J** a **K**.
9. Jak se označuje látka **K** při použití do slzných plynů?

Úloha č. 4: Sendvičová

Autor: Ondřej Bárta

(12 bodů)

Pod pojmem vědecký výzkum si mnoho lidí představí nesčetné hodiny strávené systematickým bádáním v laboratoři. Je proto pikantní, že mnoho zcela zásadních objevů se událo dílem náhody. Za všechny jmenujme Flemingův objev penicilinu nebo Ziegler-Nattovy katalyzátory. Také ferrocen, molekula, která podnítila rozvoj organometalické chemie, byla objevena naprosto nechtěně. Vlastně se tak stalo dokonce dvakrát, nezávisle na sobě.

Miller, Tebboth a Tremain se počátkem 50. let 20. století zabývali přímou syntézou aminů z dusíku a uhlovodíků. Když nechali páry cyklopentadienu reagovat s dusíkem na heterogenním katalyzátoru obsahujícím železo, získali místo požadovaného aminu oranžovou krystalickou látku o složení $C_{10}H_{10}Fe$ (1952). Látku o stejném složení získali také Pauson a Kealy, když se pokoušeli připravit fulvalen z cyklopentadienylmagnesiumbromidu v přítomnosti chloridu železitého (1951). Ani jeden z těchto výzkumných týmů se však novou látkou dále nezabýval, ačkoli vykazovala zajímavé vlastnosti a také její struktura vzbuzovala řadu spekulací.

1. Které z následujících organokovových sloučenin byly v době objevu ferrocenu již známy? Lithium dimethylkuprát, Zeiseho sůl, $[Fe(CO)_3(\eta^4-C_4H_4)]$, tetraethylolovo, $[Fe(CO)_3(\eta^4-C_4H_6)]$, $[U(\eta^8-C_8H_8)_2]$, Ziegler-Nattův katalyzátor.
2. Výzkum na poli ferrocenu a posléze metalocenů obecně se však záhy začal čile rozvíjet. Zasloužili se o to, opět nezávisle na sobě, především dva vědci, kteří mj. správně určili jeho strukturu. Za jejich práci jim byla udělena Nobelova cena. Jak se tito pánové jmenovali a ve kterém roce byli oceněni?
3. Na základě úvah o elektronové konfiguraci se pokuste vysvětlit stabilitu molekuly ferrocenu. Je tato molekula paramagnetická nebo diamagnetická?

Nápověda: Molekula bývá stabilní tehdy, dosáhnou-li valenční sféry zúčastněných atomů elektronové konfigurace vzácného plynu.

4. Molekula ferrocenu může v principu, podobně jako ethan, existovat ve dvou mezních rotamerních konformacích. Jakou z těchto konformací byste očekávali v krystalickém ferrocenu při laboratorní teplotě a proč?
5. Ferrocen je molekulou vysoce symetrickou. Operací symetrie nazýváme takovou geometrickou operaci, která transformuje prostorový útvar tak, že vzniklý obraz je nerozlišitelný od stavu původního. Ke každé operaci symetrie je vázán příslušný prvek symetrie, vůči kterému je daná operace prováděna. Pokuste se najít všechny prvky symetrie pro nezářtývovou konformaci molekuly ferrocenu.

Ferrocen snadno podléhá reverzibilní oxidaci na stabilní kation nazývaný ferrocenium. Redoxní potenciál pro systém ferrocen/ferrocenium závisí na rozpouštědle, např. v acetonitrilu činí 0,31 V (měřeno proti nasycené kalomelové elektrodě). Tato hodnota se mění podle povahy a počtu substituentů na cyklopentadienylových kruzích, a to podle toho, zda substituenty do systému dodávají nebo z něj odčerpávají elektrony. Pro reverzibilitu přechodu ferrocen/ferrocenium a pro rozpustnost v organických rozpouštědlech jsou ferrocenové sloučeniny užívány pro elektrochemická měření organických roztoků jako tzv. interní reference.

6. Jakou barvu má ferrocenium? Je to ion paramagnetický nebo diamagnetický?
7. Jaký bude redoxní potenciál (větší/menší) aminoferrocenu, ferrocenkarboxylové kyseliny a bromferrocenu v porovnání s redoxním potenciálem ferrocenu? Zdůvodněte.

Poznámka: Vždy uvažte, zda je významnější induktivní nebo mezomerní efekt.

Podívejme se nyní, jakými způsoby lze na ferrocen substituenty vnášet. Vzhledem k aromatické povaze cyklopentadienylových kruhů je pro ferrocen, stejně jako pro benzen, typickou reakcí elektrofilní substituce, která na ferrocenu probíhá dokonce milionkrát rychleji než na benzenu. Na ferrocenu lze proto v principu provádět substituční reakce typické pro aromatické systémy, např. Friedel-Craftsovu reakci. Jediným omezením je, že elektrofilem nesmí být oxidační činidlo. V tomto případě by substituční reakce byla znemožněna oxidací ferrocenu na ferrocenium.

8. Dokažte, že cyklopentadienylový anion splňuje pravidla aromaticity.
9. Jak byste s využitím Friedel-Craftsovy acylace připravili ferrocenkarboxylovou kyselinu?

Jako výchozí látky pro vnášení organických řetězců na ferrocenový skelet se však dnes takřka výhradně používají lithiované deriváty ferrocenu. Při použití *n*-butyllithia jako lithiačního činidla se získá směs 1- a 1,1'-lithiovaných derivátů.

Tato reakce v přítomnosti *N,N,N',N'*-tetramethylethyldiaminu (TMEDA) však vede pouze na 1,1'-dilithioferrocen. Naopak pouze monolithiovaný derivát lze získat reakcí ferrocenu s *tert*-butyllithiem. Reakcí s vhodným bromačním činidlem, např. 1,1,2,2-tetrabrommethanem (TBE) lze získat příslušné bromderiváty. Nukleofilní substitucí lze následně brom nahradit prakticky kterýmkoliv nukleofilem. Substituce probíhá s dobrými výtěžky zejména tehdy, použijí-li se měďné soli požadovaných nukleofilů v prostředí polárního rozpouštědla.

10. Proč je potřeba s butyllithiem pracovat obezřetně?

11. Při přípravě 1,1'-dibromferrocenu se nejdříve ferrocen lithiuje pomocí *n*-BuLi v přítomnosti TMEDA a následně se provede bromace za použití TBE. Výsledná směs však obsahuje kromě dibromferrocenu také nezreagovaný ferrocen a monobromferrocen. Tyto nečistoty lze odstranit tzv. oxidativním čištěním pomocí nasyceného vodného roztoku FeCl₃. Pokuste se vysvětlit, na jakém principu toto čištění funguje.

Nápověda: Odpověď souvisí s redoxním potenciálem daných sloučenin.

12. Navrhněte, jak byste z ferrocenu připravili 1-kyanoferrocen.

Závěrem je nutno poznamenat, že v současné době je ferrocenová chemie stále se rozvíjejícím oborem. Na ferrocenový skelet jsou napojovány čím dál tím delší organické řetězce, které lze modifikovat klasickými organickými reakcemi. Uplatnění v koordinační chemii a katalýze našly deriváty ferrocenu s atomem dusíku nebo fosforu v postranním řetězci. Ferrocenová jednotka je dokonce vnášena do biologicky aktivních molekul za účelem výzkumu na poli léčiv a jiných biologických aplikací.

Pokud vám během řešení úlohy vyhládlo stejně jako autorovi při jejím psaní, je čas dát si stylovou svačinu. Česká Wikipedie říká, že: „Sendvič je druh pokrmu sestávající ze dvou plátků chleba, mezi které je vložen jeden či více druhů náplně.“ V případě molekuly ferrocenu jsou chlebem cyklopentadienylové kruhy a náplní železnatý ion. A protože autor má hlad neustále, rád by se zakousnul do něčeho vydatného a chutného.

13. Poradte autorovi recept na výborný sendvič.

Úloha č. 5: Neznámá látka

(12 bodů)

Autor: Pavel Řezanka

Letos je tomu právě 11 let, co Jeremy našel desky se spektry.⁶ Náhoda tomu chtěla, že je opět objevil a když se jimi začal přehrabovat, našel spektra dvou velice zajímavých látek.

1. V infračervených spektrech obou látek je vynesena transmitance na vlnočtu (v cm⁻¹) a u pásů důležitých pro interpretaci jsou uvedeny jejich hodnoty vlnočtů. Na přítomnost jakých skupin lze usuzovat z pásů v infračervených spektrech látky 1 a 2? Svoji odpověď zdůvodněte.
2. V hmotnostních spektrech obou látek je vynesena relativní intenzita na poměru *m/z*. Ve spektru látky 1 je přítomen ion o *m/z* = 90 a ion o *m/z* = 92, který má třetinovou intenzitu. Čím lze tuto skutečnost vysvětlit?
3. Jakým fragmentům odpovídají ionty o *m/z* = 91 a 95 ve spektru látky 2?
4. V NMR spektrech obou látek je vynesena relativní intenzita na chemickém posunu (v ppm) spolu s hodnotami integrálních intenzit. Na přítomnost jakých funkčních skupin lze usuzovat z chemických posunů a integrálních intenzit jednotlivých signálů v NMR spektru látky 1 a 2? Svoji odpověď zdůvodněte.
5. Na základě informací získaných z jednotlivých spekter nakreslete strukturu látky 1 a pojmenujte ji. Svoji odpověď zdůvodněte.
6. Na základě informací získaných z jednotlivých spekter nakreslete strukturu látky 2 a pojmenujte ji. Svoji odpověď zdůvodněte.

Po zjištění jejich struktury Jeremyho napadlo, že tyto látky spolu mohou reagovat.

7. Nakreslete produkt(y) reakce látky 1 s látkou 2 za přítomnosti AlCl₃.

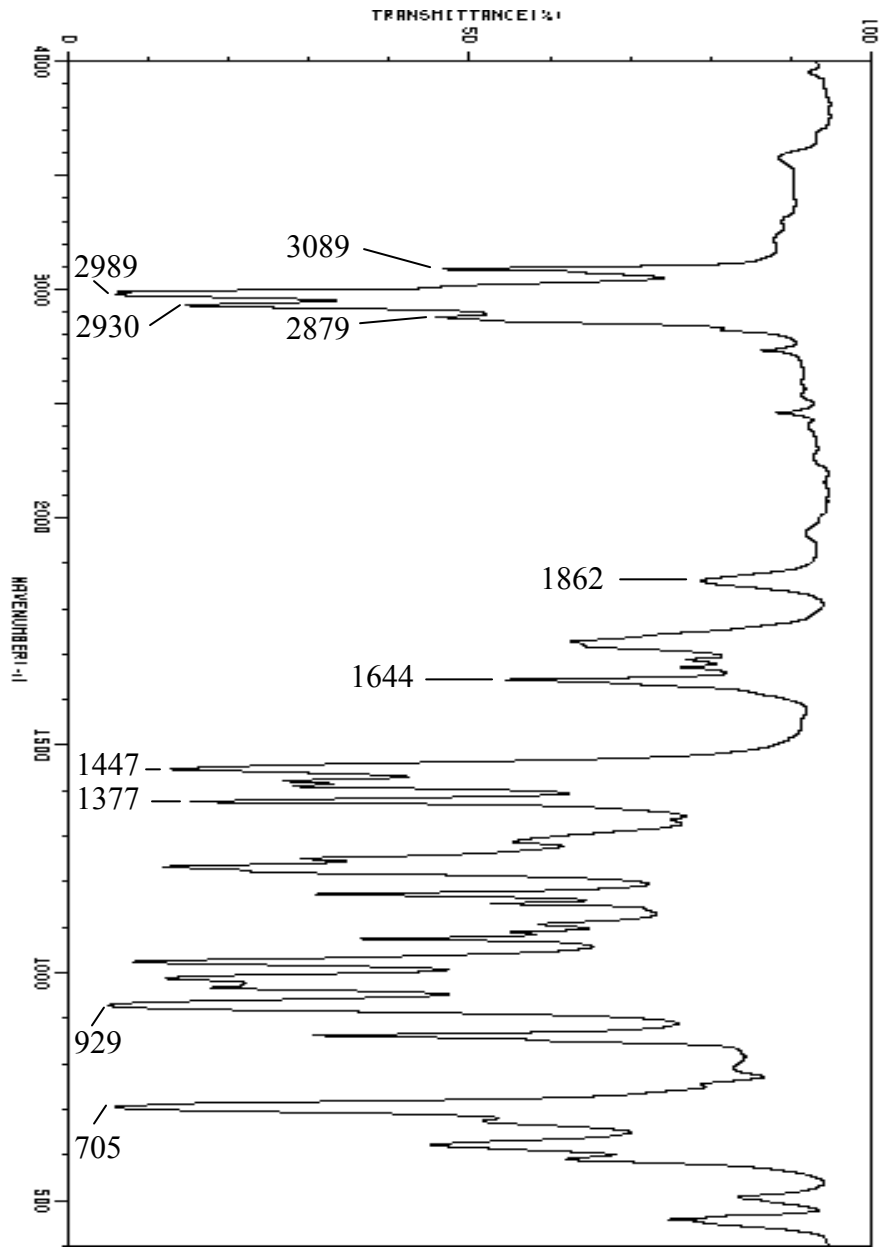
Poznámka: V prvním ročníku KSICHTu vycházel seriál o spektrálních metodách, který můžete nalézt na stránkách KSICHTu⁷. Ačkoli je tento seriál již 11 let starý, je v něm obsažena řada užitečných informací, které vám mohou pomoci při řešení této úlohy.

⁶ <http://ksicht.natur.cuni.cz/pdf/ksicht-1-4.a5.pdf>, str. 14

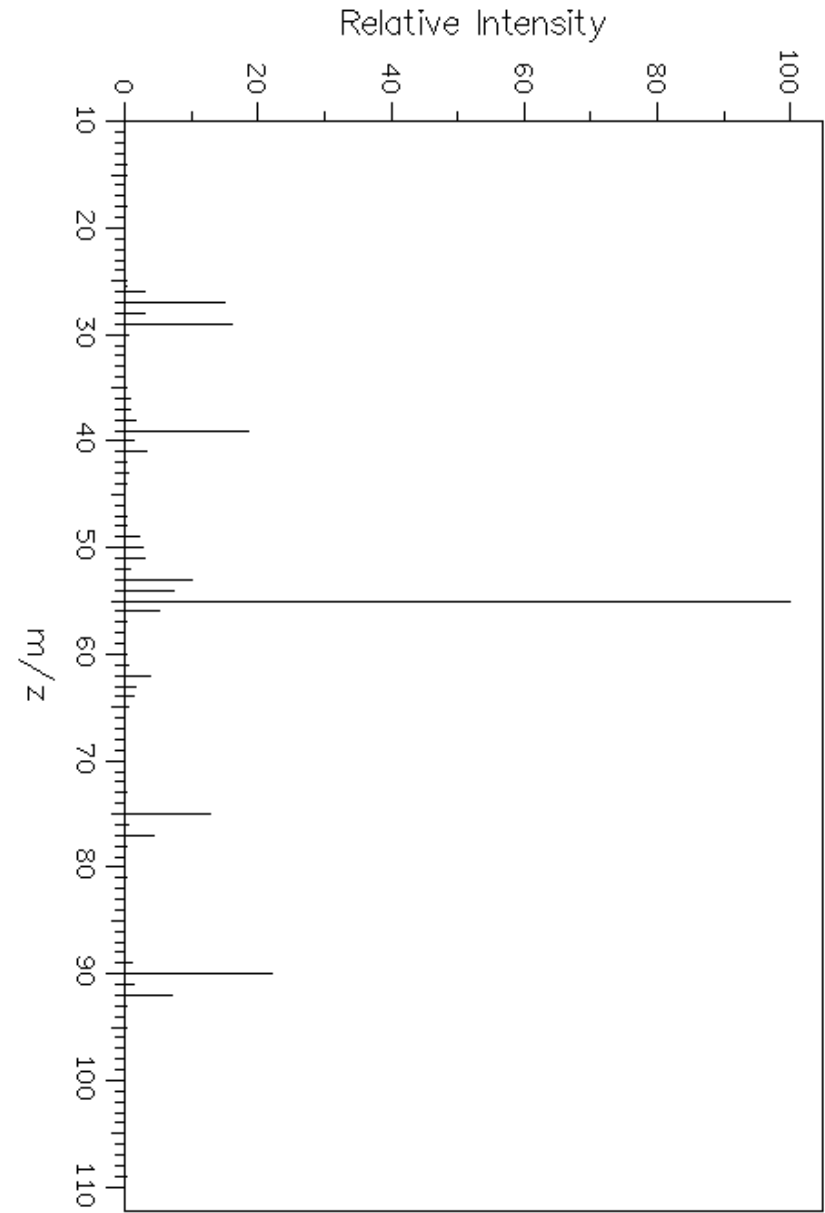
⁷ IČ <http://ksicht.natur.cuni.cz/pdf/ksicht-1-2.a5.pdf>, str. 23

MS <http://ksicht.natur.cuni.cz/pdf/ksicht-1-3.a5.pdf>, str. 25

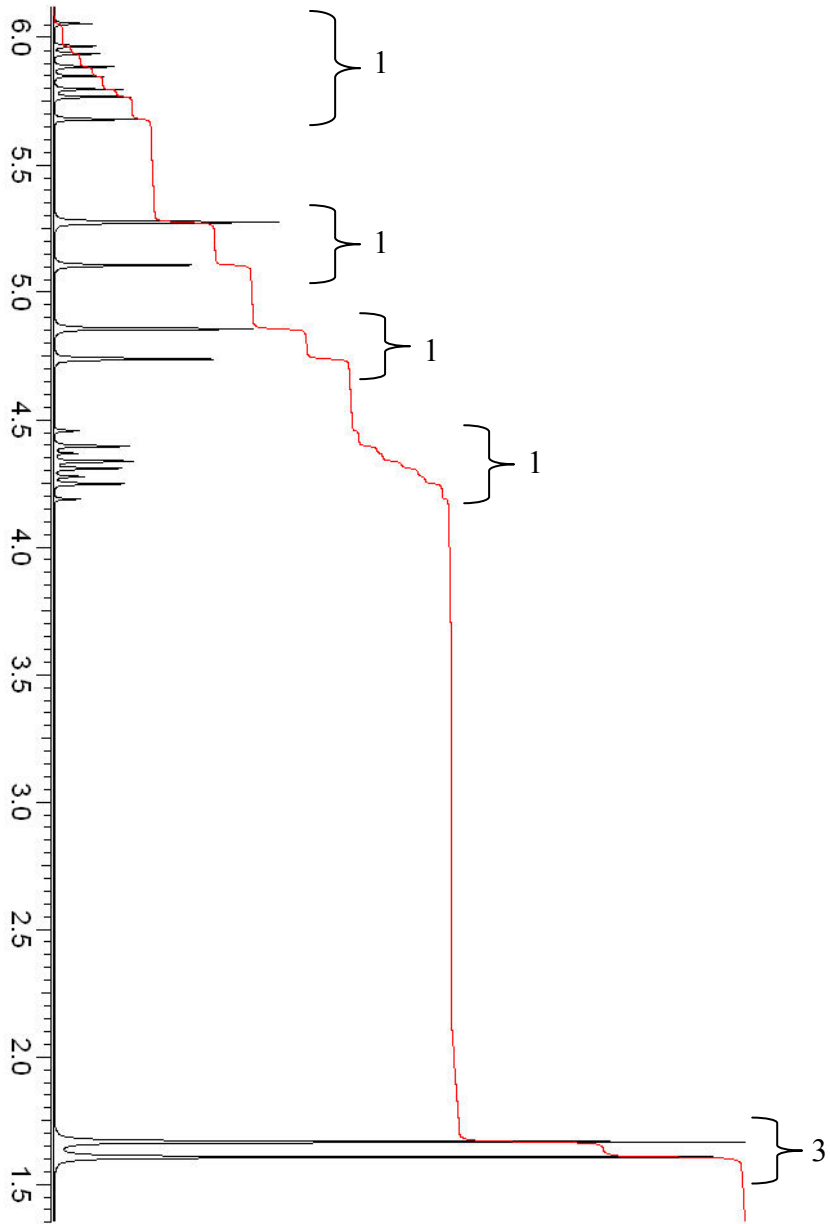
NMR <http://ksicht.natur.cuni.cz/pdf/ksicht-1-4.a5.pdf>, str. 30



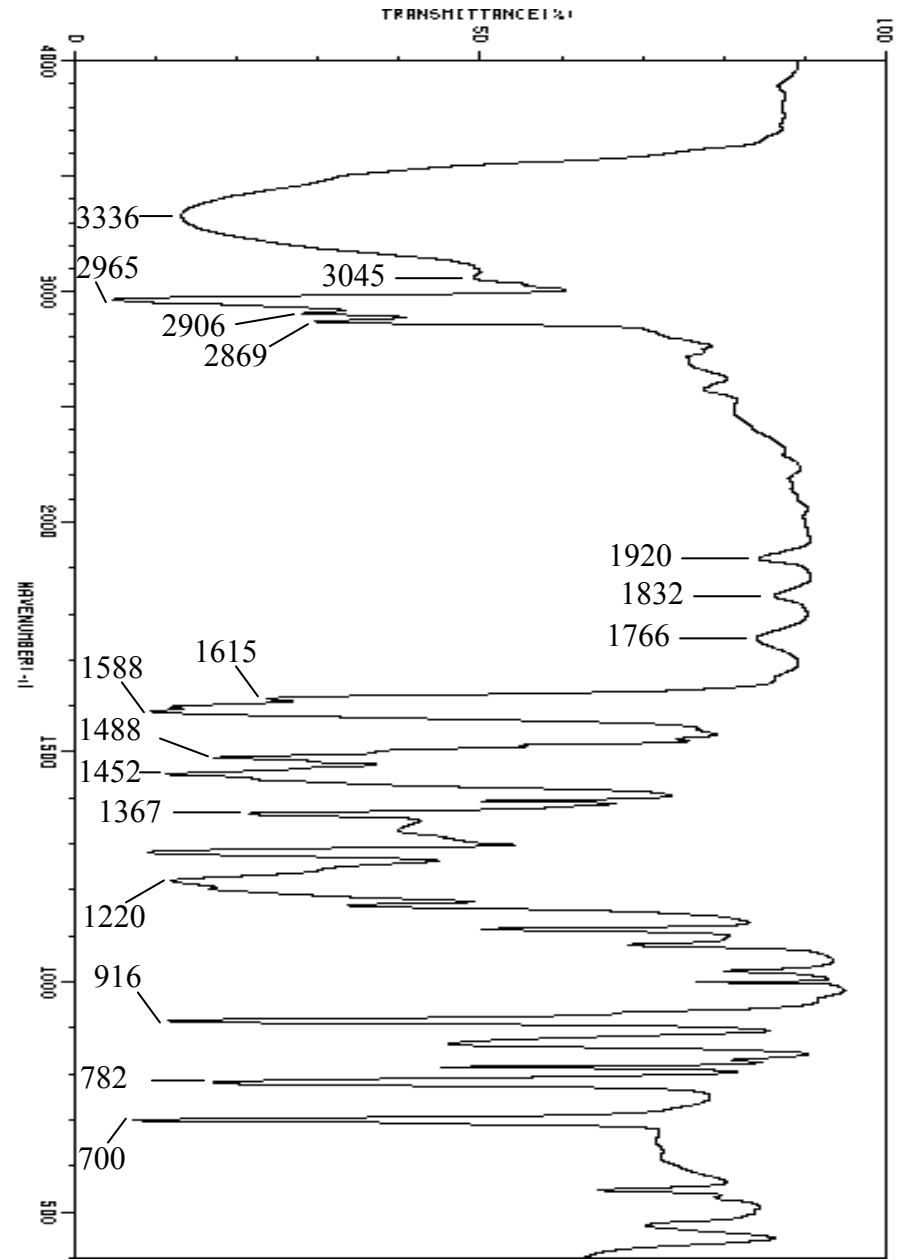
Infračervené spektrum látky 1



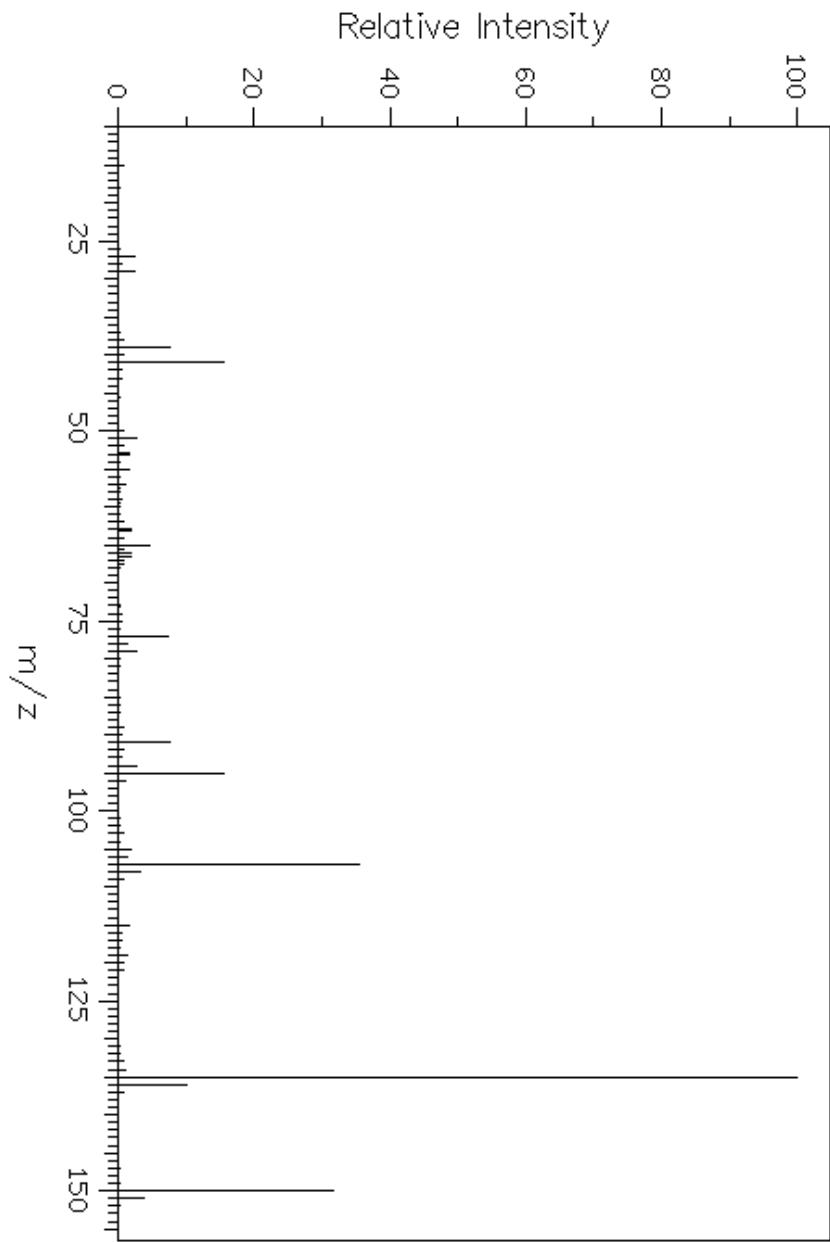
Hmotnostní spektrum látky 1



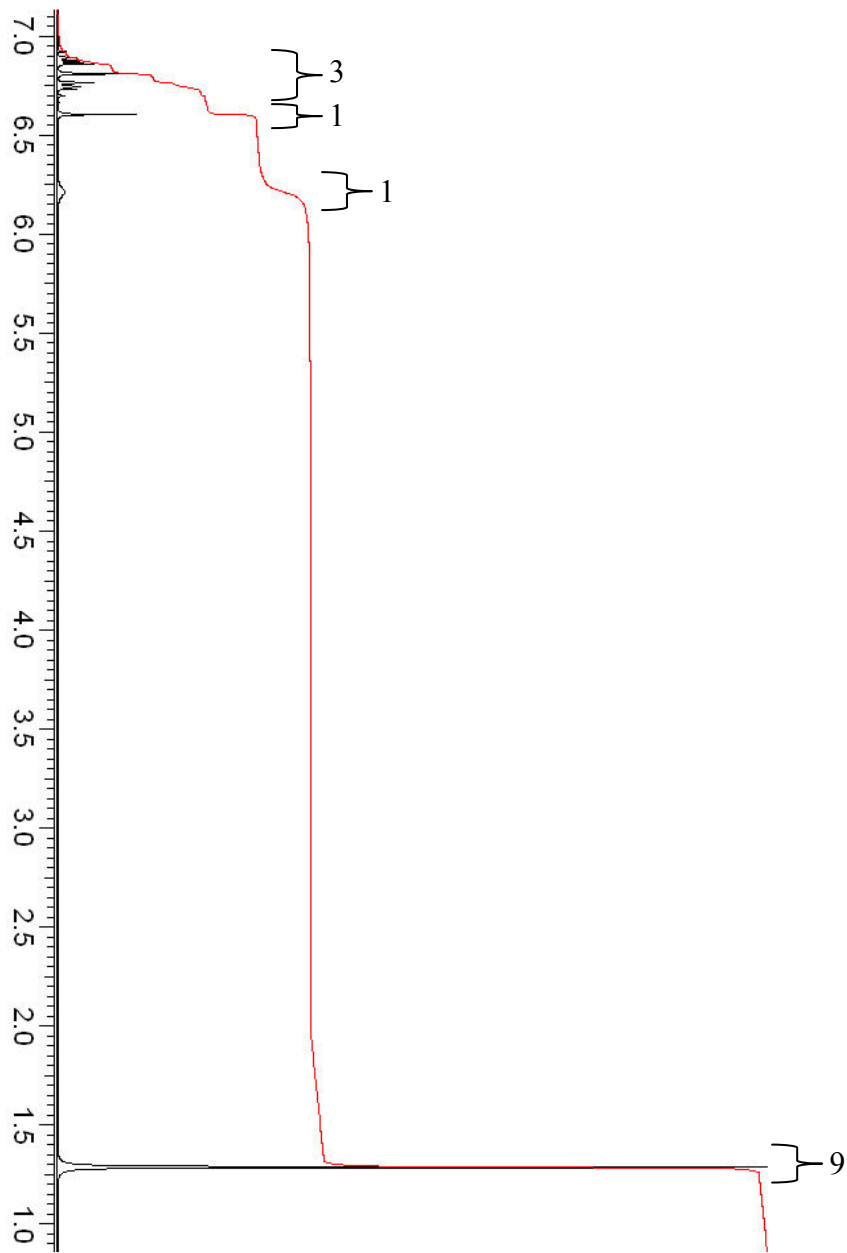
NMR spektrum látky 1



Infračervené spektrum látky 2



Hmotnostní spektrum látky 2



NMR spektrum látky 2

Řešení úloh 1. série 12. ročníku KSICHTu**Úloha č. 1: Pojd'me si zahrát periodické karty!****(8 bodů)**

Autoři: Petra Hrozková a Karel Berka

- Jedná se o Chemické Prší. Hráči začínali se 4 kartami na ruce.
- Prvky zastupují jednotlivé karty v Chemickém Prší.
 - Perioda určuje barvy
 - Skupina určuje hodnoty, či figury.
 - Alkalické kovy představují sedmičku, při jejím zahrání si protihrač bere dvě karty.
 - Chalkogeny představují dámy, při jejich zahrání lze měnit periodu (barvu). Dámy lze zahrát i mimo jejich periodu.
 - Vzácné plyny představují esa, při jejich zahrání protihrač jedno kolo nehraje.
 - Pokud hráč nemá vhodnou periodu nebo skupinu, bere si kartu z balíčku.

3. První hra:

Vyneseno: Prvek je součástí hormonu tyroxinu, který vzniká z tyrozinu a tohoto prvku. **I**

- | | | | |
|---|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | A: | Prvek obsažený v barvivu známém jako tyrský purpur. Přípravoval se z purpurově zbarvených měkkýšů s českým názvem ostranka středomořská. | Br |
| 2 | B: | Jedovatý prvek obsažený v pařížské zeleni. | As |
| 3 | A: | Prvek se společně s indiem a cínem používá v moderních teploměrech. | Ga |

- | | | | |
|---|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4 | B: | V laboratoři máme nafouknutý balónek neznámého objemu s neznámým plynem. Víme pouze, že je to inertní plyn a jeho teplota je stejná, jako v místnosti, tedy 20 °C. Dále víme, že v nafouknutém balonku je tlak cca o 3 kPa vyšší, než v místnosti. Hmotnost náplně balonku byla na vahách pro plyny určena na 10,36 g. Celý balónek jsme ponořili do vody a na siloměru naměřili sílu 28,7 N. | Kr |
|---|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

$$M = \frac{m}{n} = \frac{m}{\frac{pV}{RT}} = \frac{mRT}{pV} = \frac{mRT}{pF}$$

$$M = \frac{10,36 \cdot 8,314 \cdot 293,15 \cdot 1000 \cdot 9,81}{(100000 + 3000) \cdot 28,7} = 83,8 \text{ g/mol}$$

- | | | | |
|----|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5 | A: | nehraje | |
| 6 | B: | Prvek používaný ve světelných výbojkách. Jeho výboj má charakteristickou oranžovou barvu. | Ne |
| 7 | A: | nehraje | |
| 8 | B: | nemá, bere 1 kartu | |
| 9 | A: | Prvek společně s alkalickým kovem tvoří sloučeninu používanou pro exploze airbagů v autech. | N |
| 10 | B: | Nejlehčí kov | Li |
| 11 | A: | bere 2 karty | |
| 12 | B: | nemá, bere 1 kartu | |
| 13 | A: | nemá, bere 1 kartu | |
| 14 | B: | Charakteristická spektrální čára prvku je červená a soli barví plamen do světla fialové barvy. | Rb |
| 15 | A: | bere 2 karty | |
| 16 | B: | nemá, bere 1 kartu | |
| 17 | A: | nemá, bere 1 kartu | |
| 18 | B: | Prvek byl objeven pomocí spektroskopie v roce 1863. Název dostal podle odstínu modré barvy v plamenném spektru. | In |
| 19 | A: | Prvek má nejvíce stabilních izotopů (10). | Sn |
| 20 | B: | Roztok prvku se používá k detekci škrobu. Přítomnost škrobu je doprovázena tmavě modrým zbarvením ... KONEC, hráč B vyhrál. | I |

Druhá hra:

- | | | | |
|---|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| | | Vyneseno: Lehký prvek obsažený ve smaragdu. | Be |
| 1 | A: | Prvek je společně se sírou součástí plynu použitelného k nápodobě hlubokého hlasu. | F |
| 2 | B: | nemá, bere 1 kartu | |
| 3 | A: | nemá, bere 1 kartu | |
| 4 | B: | Ekvivalentní množství uhličitane alkalického kovu o hmotnosti 4,62 g jsme nechali zreagovat s 250 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci $c_{\text{HCl}} = 0,5 \text{ M}$.
$\text{X}_2\text{CO}_3 + 2 \text{HCl} \rightarrow 2 \text{XCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ $n(\text{HCl}) = 0,5 \cdot 0,25 = 0,125 \text{ mol}$ $M(\text{X}_2\text{CO}_3) = m/(n/2) = 73,92 \text{ g/mol}$ | Li |

	$M(X) = (73,92 - 60)/2 = 6,96 \text{ g/mol} \dots \text{Li}$ $\text{Li}_2\text{CO}_3 + 2 \text{HCl} \rightarrow 2 \text{LiCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$	
5 A:	bere 2 karty	
6 B:	Prvek vytváří s chlorem nejrozšířenější (a nejspíš i nejchutnější) chlorid alkalického kovu.	Na
7 A:	bere 2 karty	
8 B:	Biogenní prvek, který se váže na fosfátové skupiny v ATP v biochemických reakcích.	Mg
9 A:	Oxid prvku společně s dalšími nerosty může sloužit jako geologický teploměr.	Si
10 B:	nemá, bere 1 kartu	
11 A:	Název prvku v řečtině vhodně popisuje jeho chemické vlastnosti – <i>liný</i> . Používá se také k ochraně vína v otevřené láhvi.	Ar
12 B:	nehraje	
13 A:	Prvek byl poprvé izolován z moči jako voskovitá látka, která v podobě svých par ve tmě světélkovala. Moč byla nejprve rozložena, zahuštěna a poté podrobena vysokoteplotní destilaci, aby se dotyčná látka oddělila.	P
14 B:	Kovový stříbrolesklý prvek při ochlazení a tunutí vydává melodické zvuky a vyskytuje se v šesti alotropických modifikacích.	Sb
15 A:	Jedinec intoxikovaný prvkem zapáchá po česneku a oxid tohoto prvku se používá v prepisovatelných vrstvách optických disků (CD-RW a DVD-RW).	Te
16 B:	Prvek je znám již od středověku. Nedávno bylo objeveno, že tvoří významnou část atmosféry Venuše a byl také jednou ze složek stříelného prachu, který byl objeven roku 1245. Těží se ve své elementární podobě v krytbě solných domů v USA a v Mexiku. Změna na 4. periodu.	S
17 A:	nemá, bere 1 kartu	
18 B:	Relativní atomová hmotnost prvku se rovná v binární soustavě 1001001 ... KONEC, hráč B vyhrál	Ge

Třetí hra:

Vyneseno: Prvek krystalizuje v kubické soustavě, používá se jako polovodič. V kombinaci s galliem tvoří polovodič typu *p*, nadopuje-li se antimonem, vzniká polovodič typu *n*. V dnešní době se využívá také pro výrobu optických vláken a v infračervené optice.

Ge

1 B:	Alkalický kov o hmotnosti 100 g jsme hodili do vody. Během bouřlivé reakce se uvolnilo 31,2 l vodíku. Předpokládáme standardní tlak 1 bar a teplotu okolí 20 °C. $2 \text{K} + 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{KOH} + \text{H}_2$	K
2 A:	bere 2 karty	
3 B:	Prvek byl objeven v roce 1826 a navrhovaný český název byl brudík.	Br
4 A:	Prvek, s jehož pomocí byl roku 1960 poprvé definován metr pomocí nemateriálového standardu. Metr byl definován jako: 1 650 763,73 násobek vlnové délky radiace ve vakuu, která odpovídá přechodu mezi 2p10 a 5d5 kvantové úrovně atomu.	Kr
5 B:	nehraje	
6 A:	Prvek se hromadí v těle potápěče ve vyšším množství během ponoru ve větších hloubkách (pod 40 m) a při rychlém vynoření hrozí dekompresní (kesonová) nemoc.	N
7 B:	nemá, bere 1 kartu	
8 A:	Jeden z izotopů prvku má význam pro stanovení standardu atomové hmotnosti a Avogadrovy konstanty.	C
9 B:	nemá, bere 1 kartu	
10 A:	Oxid prvku slouží jako sušidlo a používá se pro výrobu skel.	Si
11 B:	nemá, bere 1 kartu	
12 A:	Oxid tohoto kovu zaujímá 9. místo na Mohsově stupnici tvrdosti, krystalizuje v klencové krystalové soustavě	Al
13 B:	nemá, bere 1 kartu	
14 A:	Prvek se vyrábí elektrolyzou solanky a používá se k desinfekci vody ... KONEC - hráč A vyhrál	Cl

4. Řešení, chyba je jedna:

- 3. hra, 6. tah je špatně zahráný dusík.

Hráč B tedy doplatil na neznalost periodické tabulky prvků. Doufáme, že Vám se to při hraní Chemického Prší nestane.

Otázka 1 – 0,5 bodu, 2 – 0,5 bodu, 3 – 6,9 bodů, 4 – 0,1 bodu. Celkem 8 bodů.

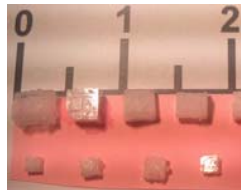
Úloha č. 2: Sůl nad zlato**(12 bodů)**

Autoři: Lenka Šimonová a Tomáš Žáček

- První dcera měla svého otce ráda jako zlato (Au), druhá jako diamanty (C) – předpokládáme, že kdyby uvedla například grafit, byla by vyhnána stejně jako Maruška, a grafen ani fullerén nebyly ještě tehdy známy. Maruška si zvolila jako prostředek k vyjádření své lásky kuchyňskou sůl (sůl kamennou, NaCl).
 - Kromě zlata mají pro kovy „netypickou barvu“ i měď, která je červenohnědá a cesium, které je nažloutlé.
- Zlato, diamant i sůl kamenná krystalují v krychlové soustavě a jsou to (za normálních podmínek) pevné látky.
 - Zlato, grafit a vodný roztok soli vedou elektrický proud.
- „Základem celého experimentu je nasycený roztok soli. Takový roztok vytvoříme postupným přidáváním vody a soli tak, aby se za dané teploty další přidaná sůl již nerozpouštěla. Rozpustnost kuchyňské soli je 35,9 g/100 ml při 20 °C. Množství vody a/nebo soli volte dle vašeho požadavku na velikost krystalu. Pamatujte na to, že ke konci, kdy se zdá, že soli neubývá, tak se stále ještě rozpouští. Rozpouštějící se sůl můžete nechat odpočinout. Roztok je vhodnější nezahřívát.“
- Fotky nejlepších a nejkvalitnějších krystalů nám zaslali Ondřej Vomočil, Simona Gabrielová a Zuzana Gašparínová.



Ondřej Vomočil



Simona Gabrielová



Zuzana Gašparínová

- Tonicita neboli osmolalita je vztah mezi množstvím iontů v buňce a ve vnějším prostředí. Hypertonický roztok je například váš roztok soli, obsahuje mnohem více iontů vzhledem k množství iontů v buňce.
- $\text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Na}^+ + \text{Cl}^- + \text{H}_2\text{O}$

Protože chlorid sodný je polární sloučenina, rozpouští se v polárním rozpouštědle. Petrolether je směs alkanů – zejména pentanu, hexanu a heptanu, a jedná se tedy o rozpouštědlo nepolární. Chlorid sodný se v něm nerozpouští.

- Nastane vyrovnávání osmotického tlaku difúzí molekul vody přes membránu. Živočišná buňka se důsledkem toho smrští, u rostlinné buňky se oddělí cytoplazmatická membrána od buněčné stěny.
- Bod varu roztoku soli bude vyšší než bod varu čistého rozpouštědla.
- Ano, vyrobit lze, a to například těmito způsoby:

$$\text{HCl} + \text{NaOH} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$$

$$2 \text{Na} + \text{Cl}_2 \rightarrow 2 \text{NaCl}$$

$$\text{Na}_2\text{CO}_3 + 2 \text{HCl} \rightarrow 2 \text{NaCl} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$$
- Sodné i chloridové ionty jsou extracelulární, tedy vně buňky. Přenášeny jsou jak aktivně (spotřeba energie) tak pasivně.

Možnosti sodíku:

pasivně – např. distální tubuly nefronu, neuron

aktivně - sodno-draselná pumpa-většina buněk

- antiport s H^+

- symport s aminokyselinami

- symport s glukosou

Možnosti chlóru:

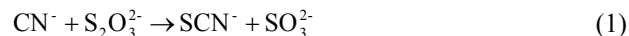
Pasivním i aktivním transportem

Otázka 1 – 0,9 bodu, 2 – 0,9, 3 – 1,2 bodu, 4 – 6 bodů, 5 – 0,4 bodu, 6 – 0,4 bodu, 7 – 0,6 bodu, 8 – 0,3 bodu, 9 – 0,4 bodu, 10 – 0,9 bodu. Celkem 12 bodů.

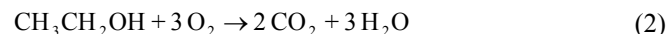
Úloha č. 3: Jeskyně smrti**(12 bodů)**

Autor: Jan Bartoň

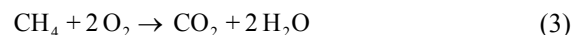
1. Vyšší citlivost vůči jedovatým plynům mají kanárci či podobní opeřenci a byli používáni v laboratořích a dolech pro detekci.
2. Důvodem toxicity kyanidového aniontu je vysoká afinita CN^- ke komplexům kovů v buňce a především ke komplexu Fe^{2+} v hemu. Hem není schopen plnit svou funkci, např. přenášet kyslík. Dále při akutní otravě kyanidem dochází k blokadě dýchacího řetězce v mitochondrii, a to navázáním kyanidového aniontu na cytochrom C oxidázu (komplex IV). Dochází k tzv. vnitřnímu udušení, které se navenek projeví zmodráním (zříváním).
3. Smrtelná dávka kyanovodíku je velmi malá (obvykle jsou uváděny hodnoty smrtelné koncentrace LC_{50} 2,50 – 5,00 $\text{mg}\cdot\text{min}\cdot\text{m}^{-3}$). Zabránit smrti válečníka v příštích minutách by mohlo nevdechnutí dračích výparů či použití dýchacího filtru. Jiné, avšak rozumné spekulace budou vítány. V případě akutní otravy je nezbytné okamžitě použít komplexační činidlo s vyšší afinitou k CN^- . Například hydroxykobalamin váže CN^- za vzniku neškodného kyanokobalaminu. Je také možné zoxidovat hemoglobin (Fe^{2+} na Fe^{3+}) dusitanem sodným či použít amylnitrit a zabránit inhibici cytochrom oxidázy C. Mezi další možnosti patří intravenózní aplikace thiosíranu působícího dle rovnice (1), aplikace 4-(N,N-dimethylamino)fenolu či dikobaltitý komplex ($\text{Co}_2(\text{EDTA})(\text{H}_2\text{O})_6$).



4. Jde o jed kurare (respektive látky turbokurarin, toxiferin a další alkaloidy), který způsobuje paralýzu svalů. Kurare reverzibilně blokuje uvolnění acetylcholinu do nervosvalové ploténky, bez kterého nedojde k uvolnění Ca^{2+} a tedy ke stahu příčně pruhované svaloviny. Důsledkem je ochabnutí svalstva, které může trvat několik hodin.
5. Existuje nepřeborné množství drakoidních stvoření, uvádíme pouze ta nejzajímavější. Jedná se např. o vinného draka, který se živí požíváním hroznového vína a drobnými krádežemi ve vinných sklípcích. Ovoce nechává kvasit a poté je hořící vyvrhuje na nebojácné prince.



Dále se jedná o draka permafrostu (existuje také mořská vývojová větev), který pojídá klatrát methanu a využívá ho především k roztápní již sněženého ledu, aby sám neumrzl.

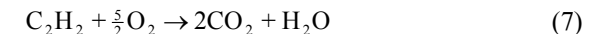
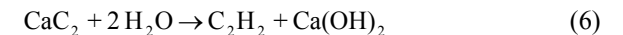
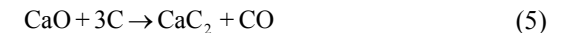


Stejnou reakci využívá také drak sedmi vůni (tj. smrad'och), který se živí požíváním čehokoliv, co způsobuje silné nadýmání, vzniklé prdy využívá především k letu, mechanismus není nepodobný pulzačnímu motoru.

Poslední druh, který k dnešnímu dnu téměř vyhynul, je Krápníkožrout Olomoucký. Klubání vajíčka draka započnou jeho rodiče nebo odvážné plavovlasé slečny⁸ jeho vložení do ohně o teplotě 900 °C, což nastartuje následující sled reakcí. Pyrolýzou uhličitanu vápenatého v středním žaludku vzniká dračí vápno (oxid vápenatý)



V dolním žaludku je na vysokou teplotu zahříván oxid vápenatý za vzniku acetylidu vápenatého, který je v horním žaludku zaléván vodou.



6. Čas chrlení vodíku získáme vydělením množství plynu průtokem plynu za sekundu, objem plynu (1 mol = 22,414 dm^3) vypočteme ze známého množství vodíku:

$$t_{\text{H}_2} = \frac{m \cdot V}{M \cdot v} = \frac{142 \cdot 22,414}{2,0159 \cdot 2} = 789,4 \text{ s} = 13,2 \text{ min}$$

Pro vytváření kyslíku za předpokladu 100% konverze použijeme rovnici:



$$n_{\text{KMnO}_4} = \frac{m}{M} = \frac{911}{158,034} = 5,78 \text{ mol}$$

$$n_{\text{H}_2\text{O}_2} = \frac{\rho \cdot V}{M} = \frac{1,450 \cdot 0,446 \cdot 10^3}{34,0147} = 19,01 \text{ mol}$$

Limitující je množství manganistanu, ze kterého se uvolní $\frac{5}{2} n_{\text{KMnO}_4} = n_{\text{O}_2}$, tedy 14,5 mol O_2 .

$$t_{\text{O}_2} = \frac{n \cdot V}{v} = \frac{14,5 \cdot 22,414}{1} = 325,0 \text{ s} = 5,4 \text{ min}$$

Po dobu 5,4 min bude hořet kyslíkovodíkový plamen, dalších 7,7 min bude hořet vodík se vzduchem, celkově 13,2 min.

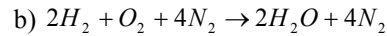
8

http://gameofthrones.wikia.com/wiki/Daenerys_Targaryen

7. a) Pro výpočet adiabatické teploty plamene vycházíme z následujícího vztahu $Q = 0 = \Delta H = \Delta T \sum C_p$, předpokládáme, že tepelná kapacita produktů C_p je konstantní. Tedy $T_x = -\frac{\Delta H}{\sum C_p} + T_{vych}$ a rovnice (7):



$$T_x = -\frac{\Delta H(298)}{C_p} + 298 = -\frac{2 \cdot (-241,82 \cdot 10^3)}{2 \cdot 33,58} + 298 = 7499 \text{ K}$$



$$T_x = -\frac{\Delta H(298)}{C_p} + 298 = \frac{483640}{270,7} + 298 = 2085 \text{ K}$$

$$8. Q_{Fe} = \frac{m_{Fe} \cdot C_{p,m,Fe} \cdot \Delta T}{M_{Fe}} = \frac{50 \cdot 10^3 \cdot 25,10 \cdot 1}{55,85} = 22,47 \text{ kJ}$$

$$Q_{H_2O} = \frac{m_{H_2O} \cdot C_{p,m,H_2O} \cdot \Delta T}{M_{H_2O}} = \frac{70 \cdot 10^3 \cdot 75,29 \cdot 1}{18,015} = 292,55 \text{ kJ}$$

Celkově musí obdržet 315,0 kJ, aby ho drak ohřál o 1 °C.

$$9. t_{Fe} = \frac{Q_{Fe} \cdot \Delta T \cdot V}{Q_{mol} \cdot v} = \frac{22,47 \cdot 10^3 \cdot 11,5 \cdot 22,414}{241,82 \cdot 10^3 \cdot 0,15 \cdot 2} = 79,8 \text{ s}$$

Q_{mol} je teplo vzniklé spálením 1 molu vodíku. K ohřátí rytířovy zbroje drak bude potřebovat pouze 71,8 s.

$$10. \Delta T_{2H_2+O_2} = \frac{Q_{mol} \cdot (t_{O_2} - t_{Fe}) \cdot 2}{(Q_{Fe} + Q_{H_2O}) \cdot V} = \frac{241,82 \cdot 10^3 \cdot 0,15 \cdot 2 \cdot (325,0 - 79,8)}{(22,47 + 292,55) \cdot 10^3 \cdot 22,414} = 2,52 \text{ °C}$$

$$\Delta T_{vzduchu} = \frac{Q_{mol} \cdot (t_{H_2} - t_{O_2}) \cdot 2}{(Q_{Fe} + Q_{H_2O}) \cdot V} = \frac{241,82 \cdot 10^3 \cdot 0,07 \cdot 464,4 \cdot 2}{315,02 \cdot 10^3 \cdot 22,414} = 2,23 \text{ °C}$$

Celkově dojde ke zvýšení teploty o 4,8 °C na teplotu 41,3 °C. Válečník bude velmi oslabený, pravděpodobně bude mít halucinace a nejspíše nestihne useknout drakovi ani jednu hlavu. Bojovat bude ale jistě horečnatě a se zápalem.

Vzhledem k vysoké kvalitě básnických výtvorů nebylo možné určit nejlepší báseň. Vaše umělecká díla budou k nahlédnutí fóru Nerozpuštěný křeček na www.hofyland.cz.

Otázka 1 – 0,5 bodu, 2 – 0,5 bodu, 3 – 0,5 bodu, 4 – 1 bod, 5 – 1 bodů, 6 – 1 bod, 7 – 3 body, 8 – 1 bodů, 9 – 0,5 bodu, 10 – 3 body. Celkem 12 bodů.

Úloha č. 4: Pohádka o separacích

(8 bodů)

Autoři: Klára Navrátilová a Pavel Řezanka

- Úryvek pochází například z pohádek Popelka, Tři oříšky pro Popelku, Pohádka o Popelce.
- Popelka mohla použít například:
 - Sítování – oddělení na základě velikosti částic, čůčka zůstane na sítu, popel propadne.
 - Odfoukání popela – lehký popel lze odfoukat například pomocí dmyhadla.
 - Odplavení popela – po nasypání směsi do nádoby s vodou zůstane popel na hladině a čůčka klesne ke dnu.

Z hlediska rychlosti je nejvhodnější použít odplavení popela, pak sítování a nejpomalejší bude odfoukání popela. Nejsložitější na provedení bude sítování, jednodušší bude odfoukání popela a nejsnáze půjde provést odplavení popela.

- Díky vyšší hustotě se bude nejprve usazovat hrách a až poté kroupy.
- Ze zadání: $g = 9,81 \text{ m.s}^{-2}$; d_p (hrách) = $8,26 \cdot 10^{-3} \text{ m}$; d_p (kroupy) = $7,08 \cdot 10^{-3} \text{ m}$; ρ_p (hrách) = 2712 kg.m^{-3} ; ρ_p (kroupy) = 1726 kg.m^{-3} ; $\rho = 1000 \text{ kg.m}^{-3}$; $\eta = 1,519 \cdot 10^{-3} \text{ Pa.s}$.

Dosazením do rovnice ze zadání:

$$Ar = \frac{g \cdot d_p^3 \cdot \rho \cdot (\rho_p - \rho)}{\eta^2}$$

získáme: Ar (hrách) = $4,1 \cdot 10^6$ a Ar (kroupy) = $1,1 \cdot 10^6$.

Obě kritéria jsou větší než $3,43 \cdot 10^5$, jsme tedy v turbulentní oblasti proudění a pro výpočet použijeme rovnici

$$v_u = 1,74 \cdot \sqrt{\frac{g \cdot d_p \cdot (\rho_p - \rho)}{\rho}}$$

v_u (hrách) = $0,648 \text{ m.s}^{-1}$ a v_u (kroupy) = $0,391 \text{ m.s}^{-1}$.

- Vzdálenosti (l) umístění přepážek vypočteme podle vzorce:

$$l = \frac{\dot{V}}{v_u \cdot r}$$

Ze zadání $V = 1,5 \text{ m}^3/\text{s}$, $r = 0,5 \text{ m}$ a tedy

l (hrách) = 4,63 m a l (kroupy) = 7,68 m.

Přepážky je tedy třeba umístit do vzdálenosti 4,63 m a 7,68 m.

6. Výšku hladiny (h) vypočteme podle vztahu:

$$h = \frac{\dot{V}}{v \cdot r}$$

Ze zadání $v = 3 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ a tedy $h = 1 \text{ m}$.

Otázka 1 – 0,5 bodu, 2 – 2 body, 3 – 0,5 bodu, 4 – 2 body, 5 – 2 body a 6 – 1 bod. Celkem 8 bodů.

Úloha č. 5: Příběh čarodějky Zagorky

(6 bodů)

Autoři: Jakub Kubečka a Jiří Kolář

- Nadledvinky, mozek, hypothalamus, nebo jakákoli jiný smysluplný orgán. Moc vám děkujeme za vaše výtvořky.
- Čokoláda a alkaloidem je fenylethylamin.
- Theobromin, byl objeven v kakau, tak po něm dostal své jméno. Z řečtiny: *theo* – bůh, *broma/bromis* – pokrm (*Theobroma* = pokrm bohů) a koncovka -in naznačuje přítomnost dusíku.
- LD₅₀ je letální (smrtelná) dávka pro 50 % testovaných subjektů. Čas se většinou neuvádí. Je však samozřejmě nutné stanovit délku experimentu při určování hodnoty LD₅₀. Tato doba závisí na druhu zvířat, charakteru látky, způsobem podání dávky. Obvykle se měření vyhodnocuje po 4 hodinách, ale může to být také po 24 hodinách, či po 7 dnech. Důležité je, aby byla tato doba konstantní pro sérii experimentů, kdy se zvyšuje množství podané látky, až do nalezení dávky, při které zemře 50 % jedinců.

NOAEL – no observable adverse effect level – nejvyšší dávka, při které ještě nebyl pozorován škodlivý účinek testované látky.

LOAEL – lowest observable adverse effect level – nejnižší dávka, při které se projeví první příznaky otravy.
- Theobromin je toxičtější pro psa, jeho LD₅₀ je nižší. Důvodem je výrazně pomalejší odbourávání alkaloidu. Poločas odbourání pro psa je 17,5 h, zatímco pro člověka 4,5 h. To je způsobeno rozdílnou aktivitou enzymu, který katalyzuje vznik metabolitů. Jeden ze vzniklých metabolitů je schopen psův enzym zablokovat mnohem snadněji než ten lidský. Jinými slovy koncentrace theobrominu v krvi rychleji vystoupá na toxickou hladinu a trvá déle, než klesne.
- Člověk: $1 \cdot 70 \cdot 100 / 8 = 875 \text{ g}$
Pes: $0,3 \cdot 30 \cdot 100 / 8 = 112,5 \text{ g}$

Vnitřní krvácení, epileptický záchvat, fibrilace, infarkt = smrt.
- 90% pravděpodobnost na přežití určuje, že nás zajímá LD¹⁰, tj. hodnota, při které zemře 10 % testovaných subjektů. Máme soustavu dvou rovnic o dvou neznámých (a a LD₁₀):

$$1 - \frac{50}{100} = e^{-a \cdot LD_{50}} \qquad 1 - \frac{10}{100} = e^{-a \cdot LD_{10}}$$

$$a = -\frac{\ln(1 - \frac{50}{100})}{LD_{50}} \Rightarrow LD_{10} = \frac{\ln(1 - \frac{10}{100})}{\ln(1 - \frac{50}{100})} \cdot LD_{50} =$$

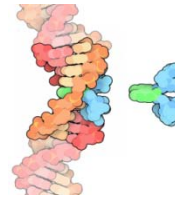
$$= \frac{\ln(0,9)}{\ln(0,5)} \cdot 1 = 0,15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$$

8. Noradrenalin, dopamin a serotonin...
9. Vazopresin a oxytocin jsou peptidické hormony, takže v trávicím traktu se nejdále dostanou do žaludku, kde budou ihned rozštěpány peptidázami.
10. Mnozí z vás jistě poznali, že všechna použitá jména jsou názvy alkoholických nápojů.
Captain Morgan byl založen v roce 1944, což odpovídá věku 69 let. Společnost Zagorka byla založena v roce 1902, což odpovídá věku 111 let, uznáváme i datum založení současného pivovaru v roce 1958, což je 55 let.

Otázka 1 – 1 bod, 2 – 0,25 bodu, 3 – 0,25 bodu, 4 – 0,5 bodu, 5 – 0,5 bodu, 6 – 1 bod, 7 – 1,25 bodu, 8 – 0,25 bodu, 9 – 0,5 bodu, 10 – 0,25 bodu. Celkem 6 bodů.

Seriál: Metabolismus léčiv – 2. díl

Autoři: Karel Berka a Jana Merhautová



Aktinomycin s DNA
zdroj: RCSB PDB
David Goodsell

Antibiotikum aktinomycin bylo objeveno v roce 1940 v bakteriích Streptomyces antibioticus. Posléze se u něj prokázaly také protinádorové účinky, protože je schopno vmezeřit se do struktury DNA (viz obrázek) a zastavit tak její replikaci a tedy množení bakterií nebo nádorových buněk. Bohužel je v tom natolik dobré, že poškozuje také buňky zdravé. Míra účinku je závislá na dávce, které jsou buňky vystaveny, a na tom, jak léčivo projde organismem. Nové látky odvozené od aktinomycinu jsou o něco šetrnější a používají se při chemoterapii...

V minulém díle jsme se zabývali historií farmakologie, v tomto díle se zaměříme na základy farmakodynamiky a farmakokinetiky. Zjednodušeně by se dalo říct, že farmakodynamika popisuje, jaký efekt má léčivo na tělo, zatímco farmakokinetika se zabývá tím, jak s léčivem tělo nakládá.

Farmakodynamika

Farmakodynamika (PD) zkoumá účinky léčiva na organismus, a to jak žádoucí tak i nežádoucí. Dá se rozdělit do dvou oblastí, které zkoumají:

- **obecná PD** – obecně platné zákonitosti účinků látek a jejich mechanismů,
- **speciální PD** – účinky konkrétních lékových skupin nebo i jednotlivých léčiv.

PD také hledá vztah podané dávky⁹ a výsledného efektu. Efekt léčiva v místě účinku určuje především, jak dobře se látka váže na svůj cíl. Nejčastěji bývá cílem nějaký typ receptoru, ale není tomu tak vždy. V současné době rozeznáváme zhruba 2500-9300 cílů¹⁰, ve kterých se dá rozeznat zhruba 130 tzv. „druggable“ domén, na které léčiva míří¹¹, tedy částí, které s léčivem interagují¹². Mimochodem, v současné době FDA¹³ registruje asi 21 000 léčivých přípravků, které ale obsahují jen asi 1 500 unikátních účinných látek (z toho asi 10 % tvoří tzv. biologická léčiva, tzv. léčiva cílené terapie, a zbytek jsou nízkomolekulární látky).

⁹ nebo koncentrace léčiva v krevní plazmě

¹⁰ čísla se liší podle použité databáze cílů. Nižší odhad pochází z databáze The IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology (<http://www.guidetopharmacology.org>) a vyšší pak z databáze ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>)

¹¹ Overington J P, Al-Lazikani B, Hopkins A L: How many drug targets are there? *Nat. Rev. Drug Discov.* 5, 993-996, 2006

¹² http://www.nature.com/focus/molecularpharmacopoeia/posters/molecularpharmacopoeia_poster.pdf

¹³ Food and Drug Administration – povoluje použití léčiv na trhu v USA, SÚKL eviduje cca 8 200 obchodovaných léčivých přípravků na českém trhu

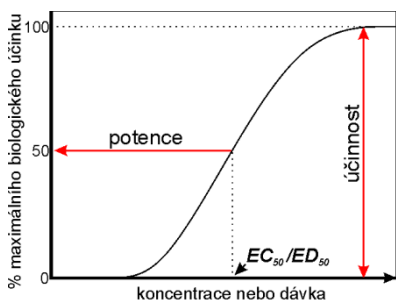


Pokud léčivo účinkuje tzv. receptorovým mechanismem, pak je to nejčastěji prostřednictvím G-protein-coupled receptorů (GPCR, receptorů spřažených s G-proteinem), za jejichž objev a studium byla loni, tj. v roce 2012, udělena Nobelova cena za chemii Robertu J. Lefkowitzi a jeho žáku Brianu K. Kobilkovi.

B. K. Kobilka

Hlavním důvodem, proč jsou GPCR tak důležité cíle, je ten, že jsou to proteiny, které buňka vystavuje na buněčné membráně, aby mohla přijímat signály ze svého okolí.

Dalšími častými cíli pak jsou jaderné receptory, které přenášejí signály z cytosolu do buněčného jádra, a receptory spřažené s iontovými kanály, které řídí vstup iontů do/z buňky a tím udržují nutnou buněčnou homeostázu. Všechny tyto systémy se podílí na řízení základní nitrobuněčné i mezibuněčné signalizace, a tak není divu, že zásah těchto cílů se projeví biologickým (farmakologickým) účinkem.



Kvantitativní vztah dávky a účinku

Kvantitativní vztah mezi dávkou a účinkem léčiva nám popisuje závislost biologické odpovědi na podané dávce nebo koncentraci léčiva v plazmě u jednotlivce. Sleduje se míra biologického účinku v závislosti na dávce, například snížení krevního tlaku (TK) o určitou měřitelnou hodnotu – např. o 40 mm Hg¹⁵. Dávka (*D*) nebo plazmatická koncentrace (*C*), která TK sníží o 20 mm Hg, tedy o 50 % požadované hodnoty biologického účinku, se označuje jako **ED₅₀** nebo **EC₅₀**, **střední efektivní dávka/střední efektivní koncentrace**.

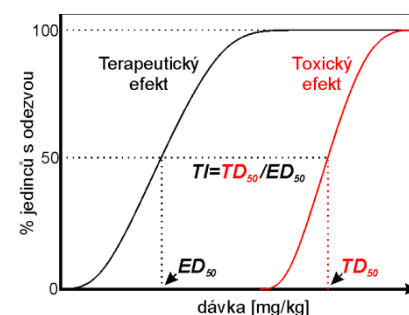
¹⁴ Ne vždy, občas stačí skoro neměřitelně nízké koncentrace k maximálnímu účinku.

¹⁵ výška rtuťového sloupce – tradiční jednotka pro měření TK



R. J. Lefkowitz

Pomocí křivky kvantitativního vztahu dávky a účinku léčiva můžeme jednotlivé látky charakterizovat a srovnávat mezi sebou. Čím **menší** je **ED₅₀** (nebo **EC₅₀**), tím **menší dávka** je zapotřebí k účinku, léčivo je „potentnější“¹⁶. Srovnávat lze také účinnost (anglicky „efficacy“), tj. hodnotu míry biologického účinku, kterého je léčivo schopno při dané dávce dosáhnout. Při rozhodování v klinické praxi je významnějším parametrem účinnost. Například u volby léčiva proti vysokému tlaku zajímá lékaře nejdříve to, zda bude látka vůbec schopna snížit TK o dostatečnou hodnotu (např. o 40 mm Hg). Teprve potom přichází na řadu volba mezi užíváním např. 5 mg potentnějšího léčiva nebo 250 mg méně potentnějšího léčiva. A zde už při rozhodování hraje roli i mnoho dalších faktorů.



Kvantální vztah dávky a účinku

Druhou možností, jak popsat vztah dávky a účinku je tzv. **kvantální vztah**. Rozdíl oproti předešlému vztahu je především v tom, že popisuje situaci na souboru subjektů (pokusných zvířat, účastníků klinické studie). Křivka je opět charakterizována hodnotou **ED₅₀** - **efektivní dávkou**, ale tentokrát se jedná o dávku, která u 50 % subjektů vyvolá očekávanou reakci. Například u snížení TK, je **ED₅₀** dávka léčiva, která u 50 % jedinců vyvolá očekávané snížení TK.

Tohoto kvantálního vztahu využíváme i k popisu toxicity a bezpečnosti léčiv. Obdobně jako očekávaný účinek můžeme totiž zaznamenávat i toxicitu. Křivku potom charakterizuje hodnota **toxické dávky** - **TD₅₀**, dávka, která u 50 % subjektů vyvolá toxický efekt. V preklinickém hodnocení léčiv je dále stanovována tzv. **LD₅₀**¹⁷. Relativní bezpečnost léčiv popisujeme pomocí **terapeutického indexu (TI)**, který je vyjádřen podílem mezi toxickou a efektivní dávkou (**TD₅₀/ED₅₀**)¹⁸. Čím je terapeutický index větší, tím je léčivo bezpečnější.

Ani v jednom případě ale **ED₅₀** nebo **EC₅₀** neudává další důležité faktory, jako například délku trvání účinku. Ta bývá kromě farmakokinetických parametrů ovlivněna dalšími faktory, jako například dobou strávenou v receptoru, nitrobuněčnou signalizací a následnou regulací exprese genů a z toho postupně vznikající tolerancí vůči léčivu.

¹⁶ z anglického „potency“ – vliv, moc

¹⁷ letální dávka, při níž zemře polovina subjektů. S touto hodnotou jste se již seznámili v minulém díle seriálu.

¹⁸ Pro další snížení rizika se někdy používá podíl **TD₅/ED₉₅**. Chceme totiž, aby léčivo působilo na každého (**ED₉₅**), ale s minimálními vedlejšími účinky (**TD₅**).

Mohou nastat ovšem i situace, kdy ani vysoké koncentrace léčiva nestačí pro dosažení účinku. Typickým příkladem je použití antibiotik. Část populace bakterií totiž může být proti dané látce rezistentní. To je možné vyřešit pouze nasazením antibiotika z jiné lékové skupiny, na které je daný mikrob ještě citlivý. A protože geny pro mechanismy rezistence si bakterie mezi sebou umí předávat, stávají se rezistentní kmeny patogenů závažným problémem současné medicíny.

Kromě samotného účinku léčiva je ale neméně důležité, jak se vůbec léčivo do těla dostane, co s ním tělo udělá a tyto záležitosti studuje právě farmakokinetika.

Farmakokinetika

K vyvolání účinku léčiva je nezbytné, aby se jeho aktivní forma dostala na místo účinku. Farmakokinetika (PK) studuje cesty, jakými se léčivo dostane do těla, jak se v něm pohybuje, jak se přitom mění a jak se nakonec z těla vyloučí. Tyto procesy lze rozdělit do čtyř fází:

- **A – Absorpce** léčiva do těla
- **D – Distribuce** léčiva v těle
- **M – Metabolismus** léčiva
- **E – Exkrece** léčiva a jeho metabolitů ven z těla

Tyto děje se souhrnně označují zkratkou ADME. Tato zkratka se občas doplňuje na (L)ADME(T) o uvolnění léčiva z lékové formy (**L – Liberation**) a o vedlejší účinky (**T – Toxikologie**).¹⁹ Pojdme si hlavní fáze ADME projít.

Absorpce

Předtím, než může léčivo začít působit na tělo, musí se do něj nějak dostat. K podání léčiva můžeme použít mnoho cest, ale ne všechny se hodí pro každé léčivo (viz Tabulka 1). Každou z těchto cest ovlivňují trochu jiné faktory, a to faktory fyziologické nebo fyzikálně chemické.

Fyziologické faktory se vztahují k vlastnostem lidského těla. Jde například o množství krve, které se dostane k místu absorpce, nebo o celkovou plochu, na níž k absorpci může docházet. V obou těchto případech je ideální střevo, neboť je velmi dobře prokrvené a má velký povrch. Dalším důležitým faktorem je doba, po kterou je léčivo na místě absorpce, takže člověk trpící průjmem bude absorbovat perorálně podávané léčivo v mnohem méně, než člověk, který průjmem netrpí. Nejdéle bude moci probíhat absorpce perorálně podávaného léčiva u člověka, který trpí zácpou. A tady vidíte, že i různé další, s léčbou zdánlivě nesouvisející (patofyziologické podmínky mohou významně ovlivnit výsledný účinek podávaného léčiva.

¹⁹ Barber P, Robertson D: Essentials of Pharmacology for Nurses, Open University Press, (2012) ISBN: 9780335245659

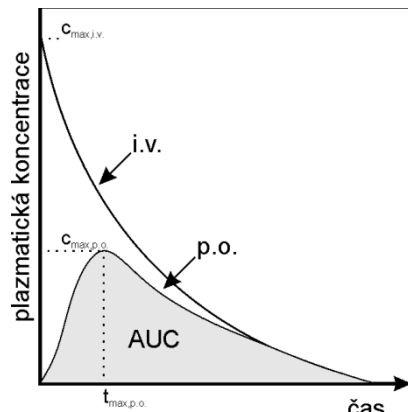
Tabulka 1 – Některé způsoby podání léčiv, jejich výhody a nevýhody a doba nástupu účinku

	Způsob podání	Výhody	Nevýhody	Nástup účinku
Enterální podání ²⁰	perorální (p.o.) <i>podání ústy</i>	snadnost, oblíbenost, neinvazivita	možnost podráždění trávicího traktu, interakce se složkami potravy, deaktivace léčiva nízkým pH žaludku...	asi do 30 min (závisí na technologické úpravě léčivého přípravku)
	rektální (rect.) <i>podání do konečníku</i>	vhodná cesta při zvracení, lze obejít first pass effect i kyselém prostředí žaludku	možnost podráždění konečníku, malá absorpční plocha, neoblíbenost	15-20 min
Parenterální podání ²¹	intravenózní (i.v.) <i>podání do žíly</i>	neuplatňuje se absorpce	invazivní metoda	okamžitě nebo dle mechanismu účinku léčiva
	intramuskulární (i.m.) <i>podání do svalů</i>	tvorba depa v organismu,	invazivní metoda, možnost poškození svalů, bolestivost	10-15 min, velmi záleží na fyz.-chem. vlastnostech léčiva
	subkutánní (s.c.) <i>podkožní podání</i>	pacient si může léčivo aplikovat sám, postupná absorpce z místa vpichu	invazivní metoda, možnost podráždění kůže, nutnost edukace pacienta	10-15 min, velmi záleží na fyz.-chem. vlastnostech léčiva
	inhalační (inh.) <i>podání vdech</i>	vhodné pro léčbu poruch dýchacích cest (např. astma), lze dosáhnout lokálního účinku i systémového účinku, velká plocha pro absorpci	nutnost edukace pacienta pro práci s inhalátorem, možnost podráždění dýchacích cest, technologická náročnost	téměř okamžitě
	sublinguální (slg.) <i>podání pod jazyk</i>	velké prokrvení sliznice pod jazykem, lze obejít first pass effect i kyselém prostředí žaludku	lze podávat pouze silně lipofilní léčiva	2-5 min
a dále: nasální, intraarteriální, bronchiální, vaginální atd.				

²⁰ prochází trávicím traktem

²¹ mimo zažívací trakt

Fyzikálně chemické faktory se pak vztahují k vlastnostem léčiva – chemické látky. Hlavním faktorem z této skupiny je především rozpustnost v tělních tekutinách, které jsou převážně tvořeny vodou. Při absorpci ale léčivo musí pronikat přes biologické membrány a také léčiva působící na receptory uvnitř buňky do ní nejprve musejí proniknout přes cytoplazmatickou membránu. Tyto bariéry jsou tvořeny převážně lipidy, a proto je třeba také zvažovat, jak bude léčivo rozpustné ve vodě i v tucích. Dalším faktorem je pak chemická stabilita, která musí být dostačující k tomu, aby se léčivo dostalo k místu účinku dřív, než se rozloží. I to je důvodem k tomu, že se při vývoji nových léčivých přípravků provádějí testy stability léčiva a jeho lékové formy a na jejich základě se stanovuje doba expirace. „Prošlé“ léčivé přípravky se nesmí dostat k pacientům, nesmí se užívat k léčbě a měly by se odevzdat zpět do lékárny.



Závislost koncentrace léčiva na čase

Proces absorpce charakterizuje jeden z farmakokinetických parametrů, a to tzv. **biologická dostupnost (BA)**²². Ta popisuje, jaký podíl z podané dávky se dostane do krevního oběhu. Při nitrožilním podání se do krve dostane 100 % léčiva a koncentrace v krvi posléze jen klesá podle toho, jak se léčivo odbourává a vylučuje z organismu. Naproti tomu při perorálním podání je BA většinou výrazně menší než 100 %. Zpočátku koncentrace léčiva v krvi pomalu roste, podle toho jak se látka postupně absorbuje, ale současně se již léčivo odbourává (viz obrázek).

Absolutním měřítkem (F_{abs}) při stanovování BA pro danou cestu podání lze stanovit porovnáním tzv. ploch pod křivkou (AUC) touto cestou a nitrožilně. AUC udává, jaké množství látky bylo (v krevní plazmě) dostupné organismu při dané dávce D do úplného odbourání. Pro perorální podání pak platí:

$$F_{abs} = \frac{AUC_{po} D_{iv}}{AUC_{iv} D_{po}} \quad (1)$$

²² Martinkova J, Gersl V, Micuda S, Grim J, Machackova J, Cermanova J: skriptum Klinická Farmakologie, <http://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/obecna/2005-bakal-01-farmakologie.doc>, (staženo 17.11.2013)

Například terapeutická dávka morfinu podaného nitrožilně je 10 mg. Jeho BA po perorálním podání je ale jen cca 16%. Pokud bychom chtěli dosáhnout stejného analgetického účinku jako po nitrožilním podání, museli bychom perorálně podat šestinásobně vyšší dávku, tedy 60 mg.

Distribuce

Jakmile se léčivo absorbuje do těla, musí následně doputovat na „místo činu“. Nejčastějším způsobem, jak se tam léčivo dostává, bývá doprava krevním řečištěm do celého organismu, proto se takovéto distribuci říká **systemová**. Její nevýhodou je, že tak léčivo doputuje i na místa, kde jeho účinky nepotřebujeme, nebo tam může dokonce škodit. Alternativou je pak **lokální** nebo **topické** podání, při kterém větší část podaného léčiva (např. masti aplikované na kůži) zůstává ve tkáních blízkých místu aplikace a jen minimum se absorbuje do krevního oběhu.

Distribuci ovlivňují především tyto faktory:

- distribuce do tělních tekutin,
- přísun látky do jednotlivých tkání a orgánů (některé orgány si jsou schopny některé látky hromadit – například štítná žláza si vychytává jód),
- míra vazby na proteiny v krevní plazmě (například albumin je schopen navázat na sebe molekuly léčiva a tím fungovat jako jejich zásobárna - navázané molekuly jsou farmakologicky netečné, neboť jen volné molekuly jsou schopny zasáhnout receptory),
- schopnost průniku přes biologické bariéry, například přes hematoencefalickou bariéru do mozku nebo přes placentární bariéru do krevního oběhu plodu. Silně lipofilní léčiva rychle pronikají bariérami, pronikají buněčnými membránami a mají proto tendenci rychle unikat z cirkulace a koncentrovat se v tkáních. Naproti tomu hydrofilní léčiva nejsou schopny procházet přes bariéry, nepronikají do buněk a zůstávají proto převážně v krvi nebo mezibuněčné tekutině.

K popisu distribuce u jednotlivých léčiv byl zaveden parametr tzv. **distribučního objemu** - V_d . Spočítá se vlastně podobně jako bychom počítali objem ze znalosti koncentrace; udává poměr mezi podanou dávkou a její maximální dosaženou koncentrací v krevní plazmě:

$$V_d = \frac{D}{c_{max}} \quad (2)$$

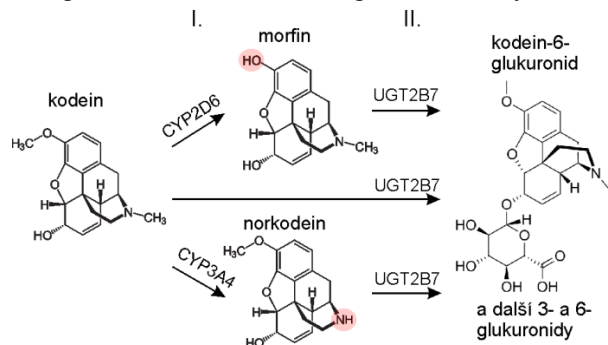
Distribuční objem je však objem pouze hypotetický, protože některá léčiva mají tak výraznou tendenci unikat z krve, že výsledná hodnota V_d může být i 50 000 litrů (např. antimalarika). A vy jistě víte, že člověk má v průměru jen 5 litrů této životodárné tekutiny. V_d je tak schopen napovědět, kam se léčivo v organismu dostává – je-li léčivo přítomno převážně jen v krvi ($V_d < 4$ l) nebo naopak se výrazně váže ve tkáních a proniká do buněk ($V_d > 42$ l, tedy více než je zhruba obsah celkového obsahu vody v těle průměrného dospělého 70kg muže).

Metabolismus (biotransformace)

Biotransformace léčiv je proces, kdy se mateřská látka (substrát) přeměňuje na své dceřiné molekuly (metabolity), kterých se tělo lépe zbaví. Tento proces probíhá především v játrech a je zprostředkovan speciálními jaterními enzymy. Vznikající metabolity mohou mít sniženou, zvýšenou, nebo úplně stejnou farmakologickou aktivitu ve srovnání s původní látkou. Ale mohou také mít i jiné účinky, například toxické.

Pokud léčivo projde nejdříve játry (perorální podání léčiv), část je ho už při prvním průchodu játry metabolizována a do těla se tedy dostane již menší dávka. Tomuto jevu se říká efekt prvního průchodu játry nebo také first-pass effect.

Zhruba 10 % léčiv se podává ve formě tzv. proléčiv, **prodrugs**. Znamená to, že jsou podávány pacientům v neaktivní formě, z níž teprve biotransformací v organismu vznikne účinný metabolit. Typickým příkladem jsou třeba některá antivirotika, která se aktivují až vnitrobuněčnou fosforylací právě v buňkách napadených viry. Podobně se účinné metabolity mohou podílet na vlastním účinku léčiva, i když je mateřská látka také účinná. Příkladem může být například lék proti bolesti kodein, který je z 10 % metabolizován cytochromem P450 2D6 (CYP2D6) na morfin. Ten se podílí na analgetickém účinku látky a rovněž je spoluodpovědný za možný rozvoj závislosti. Ale kodein může být také metabolizován na neaktivní norkodein jiným cytochromem P450 – CYP3A4, dále je konjugován s glukuronidem na kodein-6-glukuronid enzymem.



Zjednodušený metabolismus kodeinu

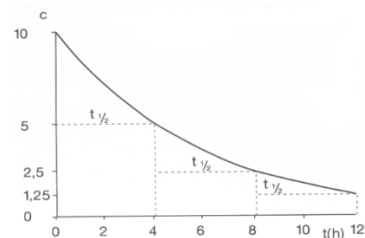
Metabolit bývá více polární než původní látka, hůře tedy prostupuje zpět přes buněčné membrány²³ a je snadněji vylučován ledvinami. Metabolismus léčiv může výrazně ovlivnit dávkování a jeho frekvenci, protože léčiva, která jsou

metabolizována rychleji, se musejí častěji podávat. Dávkování ale úzce souvisí také s dalším dějem – vylučováním (exkrecí).

Exkrece léčiva

Prakticky okamžitě poté, co se léčivo dostane do organismu, začínají probíhat pochody, kterými se tělo snaží cizorodé látky zbavit. Pomocí biotransformace se snaží přeměnit na látku s větší hydrofilitou, která se lépe vylučuje. Nejčastějším způsobem je exkrece ledvinami v moči. Zároveň ale také v ledvinách dochází i ke zpětné resorpci léčiv v závislosti na koncentračním gradientu.

Další možností exkrece léčiva z těla je žluč. Sem jsou molekuly léčiva a jeho metabolitů vylučovány z jaterních buněk a končí ve stolici. Jak žluč a stolice putují střevem, dochází u některých léčiv k odbourání glukuronidu a takováto látka se může opět vstřebat do krevního oběhu, opět podléhá jaternímu metabolismu a je vylučována. Tomuto pochodu se říká **enterohepatální cirkulace**, tedy koloběh látek mezi střevem (řeky „enteron“) a játry (řeky „hepar“).

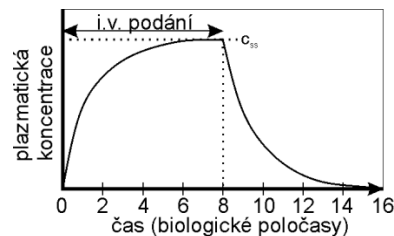


Kromě cest nejvýznamnějších, tedy do žluče a do moče, mohou být dále léčiva vylučována do vydechaného vzduchu (celková anestetika), do potu, slin (některá antibiotika), do mateřského mléka a dalších lidských „produktů“.

Léčivo je postupně z organismu eliminováno rychlostí, která je určená **biologickým poločasem eliminace** – $t_{1/2}$. Ten je definován jako časový interval, během kterého se plazmatická koncentrace léčiva sníží na polovinu její počáteční hodnoty.

Po zahájení kontinuální nitrožilní infuze²⁴ tedy platí, že za jeden $t_{1/2}$ je dosaženo 50 % koncentrace v setrvalém stavu²⁵ (c_{ss}). Po druhém $t_{1/2}$ pak 75 % c_{ss} , a tak dále, až za pátý $t_{1/2}$ cca 97 % c_{ss} . Lze tedy říct, že setrvalého stavu, ve kterém je koncentrace léčiva v krvi stabilní, je dosaženo za **4-5 biologických poločasů**.

Biologický poločas eliminace po jednorázovém i.v. podání léčiva



Koncentrace při podávání kontinuální i.v. infuze

²³ Paloncýová M, Berka K, Otyepka M: Molecular Insight to Affinities of Drugs and Their Metabolites to Lipid Bilayers. *J. Phys. Chem. B*, 117(8), 2403-2410, 2013

²⁴ forma opakovaného podání léčiva, protože toto léčivo je po určité době setrvale přiváděno do organismu

²⁵ tedy stavu, kdy se rychlost eliminace vyrovná s rychlostí přívodu léčiva do organismu.

A platí to i obráceně. Po ukončení aplikace je léčivo odstraněno z organismu za 4-5 biologických poločasů (viz obrázek).

Schopnost organismu eliminovat léčivo popisuje parametr **clearance** – *Cl*. Clearance je definována jako objem krevní plazmy, který je za jednotku času úplně očištěn od léčiva. Tento parametr se dá použít například pro výpočet udržovací dávky, neboť nám říká, jak rychle se musíme doplňovat léčivo (v_{in}), abychom udržovali konstantní koncentraci v setrvalém stavu (c_{ss}), pokud se část léčiva eliminuje (v_{ex}):

$$v_{in} = v_{ex}, \quad (3)$$

$$v_{in} = Cl \cdot c_{ss}, \quad (4)$$

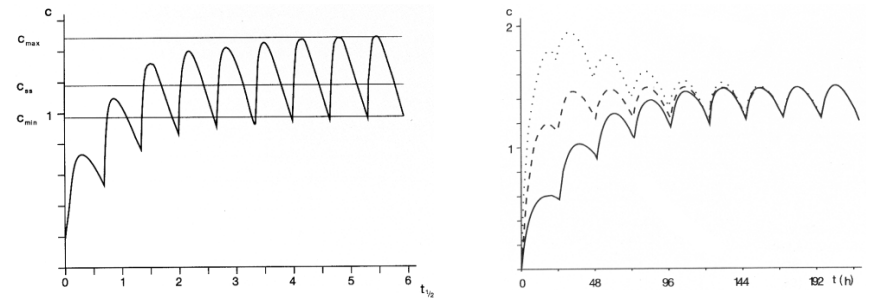
Pokud známe průběh koncentrací léčiva v krevní plazmě po jednorázovém podání, ze znalosti *AUC* a použité dávky *D* můžeme spočítat clearance u konkrétního nemocného:

$$Cl = \frac{D}{AUC}, \quad (5)$$

a tu posléze použít k výpočtu potřebné rychlosti přívodu léčiva pro podání udržovací dávky, nebo při znalosti distribučního objemu (V_d) určit samotný biologický poločas eliminace $t_{1/2}$:

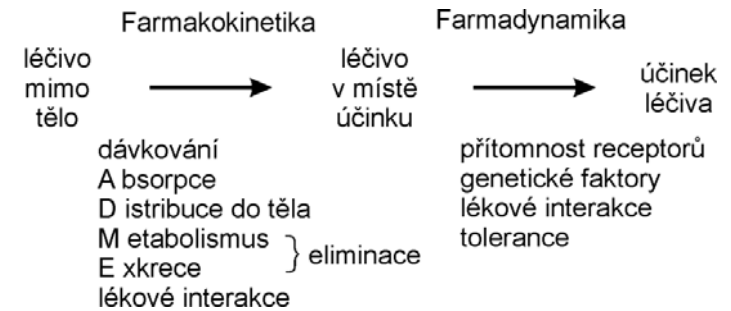
$$t_{1/2} = 0,7 \frac{V_d}{Cl}. \quad (6)$$

V případě, že nemůžeme použít kontinuální přísun léčiva podobně jako u nitrožilního podání, musíme opakovaně podávat větší množství dávek za sebou. Pokud jsou podávány tak, že předešlá dávka se ještě nestihne vyloučit z organismu, dochází ke kumulaci a při vhodném dávkovacím intervalu plazmatická koncentrace léčiva osciluje kolem vhodné hodnoty. Podání větší první dávky může vést k rychlejšímu dosažení cílové koncentrace, ale také k toxickým vedlejším efektům.



Postupný nárůst koncentrace v organismu při opakovaném podání

Vliv nárazové dávky při prvním podání



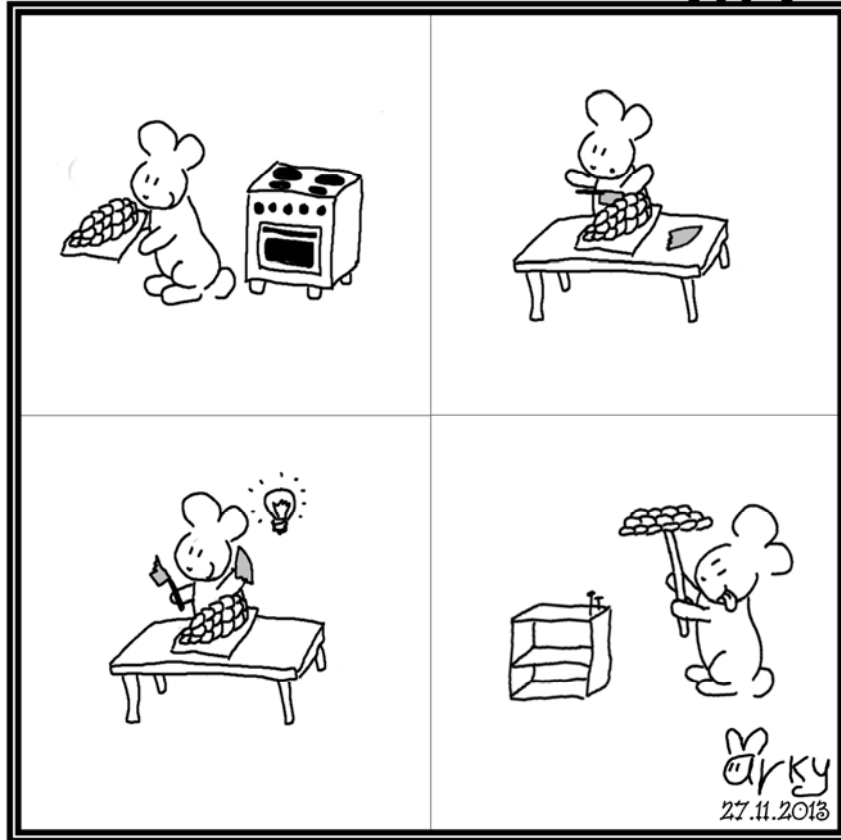
Shrnutí PD a PK faktorů na účinek léčiva

Závěr

Lékař si musí klást celou řadu otázek i poté, co stanoví diagnózu a rozhodne se nemoc léčit farmaky. Při rozhodování o tom, jaké léčivo bude použito, musí brát v potaz mnoho parametrů a okolností. Na prvním místě je to osoba pacienta a jeho onemocnění: Je to dítě, dospělý nebo senior? Má zdravá játra a ledviny, tedy orgány, které eliminují léčiva z organismu? Trpí nějakými lékovými alergiemi? Následuje zvažování vlastností léčiva, to musí mít vhodné jak farmakodynamické, tak farmakokinetické vlastnosti. Od farmakokinetiky se pak např. odvodí nejvhodnější léková forma (perorální tableta, čípek, infuze apod.), správný dávkovací interval a další parametry léčby.

V následujícím díle se zaměříme na detaily toho, co tělo s léčivem umí provádět – na samotné pochody metabolismu léčiv.

Zajíček chemik



Arky
27.11.2013