

Chemické

listy

12



Eponyma v laboratorní technice

Bezpečnost práce s biologickými agens

Nukleace farmaceutických substancí

Radiofarmakum obsahující ^{68}Ga



PF 2023

*Klidné vánoční svátky
a hodně sil, štěstí a zdraví
do nového roku všem svým
čtenářům a přispěvatelům
přeje redakce.*

Nebyla to jen elektrolytická disociace

Jedním ze zakladatelů fyzikální chemie je bezesporu Svante Arrhenius (1859–1927). Již při prvním seznámení s principy fyzikální chemie se student setká s jeho jménem minimálně ve dvou případech. Je to u teorie elektrolytické disociace a při kvantifikaci teplotní závislosti rychlostní konstanty chemické reakce. Arrheniův přínos světové vědě je však mnohem širší a při příležitosti 95 let od jeho úmrtí stojí za to si jej připomenout.

Svante August Arrhenius byl považován za „záračné“ dítě, ve třech letech se sám naučil číst a sledováním otce (zaměstnaného ve správě univerzity) při zápisu do účetních knih zvládl i aritmetiku. Po vcelku průměrném absolvování střední školy nastoupil na univerzitu v Uppsale se zaměřením na matematiku, fyziku a chemii, k nimž si přidal historii, mineralogii, geologii, botaniku a latinu jako další předměty. Diplom získal již po jednom a půl roce studii. Podle životopisců si zpočátku po absolvování nebyl jist, zda se chce věnovat chemii nebo fyzice. V chemii té doby vládl trend syntézy nových látek, ale Arrhenius měl představu disertační práce na rozhraní mezi chemií a fyzikou. Experimenty v této oblasti připadaly v úvahu na Högskole ve Stockholmu a Arrhenius se pro ni rozhodl. Z mateřské univerzity v Uppsale byl budoucímu školiteli zaslán varovný dopis označující Arrhenia jako liného a nemotorného studenta. Zadané téma jeho doktorské práce bylo studium možnosti stanovení molární hmotnosti látky na základě vodivosti jejího roztoku ve vodě. Arrhenius provedl měření elektrické vodivosti 44 elektrolytů v roztocích různé koncentrace. V doktorské disertaci, publikované v roce 1884, popsal své experimenty a v teoretické části uvedl rané spekulace své teorie, že kyseliny, zásady a soli při rozpouštění ve vodě disociují na ionty – což byl názor, který byl v kontrastu s názorem Faradaye a dalších současníků, kteří měli zato, že ionty v roztoku vznikají pouze pokud jím prochází elektrický proud. Podle stupně disociace rozdělil elektrolyty na silné a slabé. Stockholmská škola v té době nemohla udělovat doktorskou hodnost a obhajoba práce se musela konat na univerzitě v Uppsale. Práci při obhajobě bylo vytýkáno, že se odchýlila od zadání a měření nebyla příliš přesná (teplota měření, čistota vody apod.). Disertaci Arrhenius sice obhájil, ale jen jeden stupeň ho dělil od hodnocení „neuspěl“. Znamenalo to, že jeho budoucí kariéra měla být omezena pouze na učitelství střední školy. Pocit křivdy z tohoto hodnocení v Arrheniovi pak zůstal po celý zbytek života, nicméně se projevil jako bojovník. Rozeslal svou práci několika badatelům, jejichž výsledky respektoval. Kladně zareagoval Ostwald, v té době profesor na polytechnice v Rize. Povzbudil Arrhenia k další práci (byť jen v malé domácí laboratoři) a uplatnil svou prestiž a názor na univerzitě v Uppsale, takže posléze Arrhenius mohl na univerzitě působit jako soukromý docent (bez platu, studentů nebo vlastní laboratoře). V té době Ostwald

a van't Hoff iniciovali založení časopisu věnovanému rodícímu se novému oboru, byl to *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, a v prvním svazku se objevil i Arrheniův článek o elektrolytické disociaci. Po dalších dvou letech byla v časopise publikována i jeho práce o vlivu teploty na rychlost chemické reakce. S Ostwaldovou pomocí získal Arrhenius víceletý cestovní grant pro zahraniční studium a pracoval pak u Ostwalda, van't Hoffa a Kohlrausche – veličin v oboru fyzikální chemie. Kontakt s van't Hoffem např. vyústil ve vysvětlení různého osmotického tlaku elektrolytů a neelektrolytů. Spolupráce Arrhenia s Ostwaldem a van't Hoffem znamenala zároveň dlouhodobé přátelství a toto trio bylo nazýváno čtenými vědeckými odpůrci jako „divoká armáda ionistů“, případně i hanlivěji jako „divoké stádo ionistů“ (narážející tak zřejmě na jejich bujaré večírky). Placenou pozici získal Arrhenius ve Švédsku až po svém návratu a v roce 1895 se stal profesorem fyziky na Högskole ve Stockholmu, již jako uznávaná veličina.

Arrheniův neklidný duch se však nezaobíral zdaleka pouze fyzikální chemií. Okolo roku 1894 byl první, kdo vytvořil kvantitativní model skleníkového efektu a odhadoval, že zdvojnásobení koncentrace CO_2 v ovzduší bude mít za následek vzrůst teploty o 5°C . Na rozdíl od současných poznatků tomuto jevu přičítal pozitivní vliv pro zeměkouli. Jeho současník Nernst pak dokonce navrhoval cíleně spalovat uhlí ve vytěžených dolech, aby se zvyšování obsahu CO_2 v ovzduší urychlilo. Další pole zájmu představovala oblast, kterou nazýval kosmická fyzika. Sem spadala i jeho představa vzniku života na planetě prostřednictvím „panspermie“ – spory šířené vesmírem pomocí radičního tlaku, nebo interpretace vzniku polární záře. Další zájmovou oblastí byla fyziologická chemie imunitního systému, kde zaměřil svou pozornost na spojitost mezi teoretickou chemií a imunoterapií, obzvláště séroterapií. Zajímal ho především vztah mezi toxiny a antitoxiny.

Bezesporu je Arrheniovou zásluhou, že Nobelův finanční odkaz byl naplněn způsobem, který z Nobelovy ceny učinil nejprestižnější světové vědecké ocenění. Uplatnil svůj vliv při stanovení postupů pro udělování Nobelovy ceny a sám byl členem výboru pro udělování ceny za fyziku. První Nobelovu cenu za chemii (1901) získal van't Hoff, v roce 1902 to byl organický chemik Emil Fischer. V roce 1903 získal toto ocenění Arrhenius a ve vlastní biografii prezentované při této příležitosti si nezapomněl vyřídít účty s hodnotiteli jeho doktorské práce. Z tria ionistů zůstal bez ocenění až do roku 1909 Ostwald. V literatuře se uvádí, že v tomto roce získal Ostwald Nobelovu cenu na základě zprávy napsané Arrheniem, ale výboru představené pod jménem jiného člena výboru... Schopnost Arrhenia tahat za nitky v pozadí udělování ceny se projevila již dříve, při neudělení ocenění Mendělejevovi. Ten byl nobelovským výborem

pro chemii k udělení ceny v roce 1906 doporučen za objev periodické tabulky prvků. Na zasedání akademie, kde mělo být rozhodnutí výboru potvrzeno, padl neočekávaně další návrh – na Henriho Moissana, podporovaného Svante Arrheniem. Arrhenius se o práci Mendělejeva vyjádřil ve smyslu, že objev je již příliš starý na to, aby mohl být oceněn v roce 1906. Podle mínění současníků byl proti Mendělejevovi Arrhenius motivován především osobně – nemohl se přenést přes Mendělejevovu kritiku své disociační teorie. Po bouřlivé diskusi akademie rozhodla ve prospěch Moissana většinou jednoho hlasu. Obdobně blokoval Arrhenius nominace svého vědeckého oponenta v imunochémii – Paula Ehrlicha (mj. tvůrce léku proti syfilis), třikrát neúspěšně nominovaného v letech 1902, 1904 a 1906, který tak získal cenu až v roce 1908.

Arrhenius byl velkým popularizátorem vědy a jen mezi roky 1906 a 1925 napsal 11 knih popularizujících vědu a sumarizujících vědní pokrok. Participoval i na velkých průmyslových projektech, např. při výstavbě vodních elektráren a s tím související elektrifikaci švédských drah. Bez předsudků svůj intelekt uplatňoval při vstupu do oblastí ležících mimo oblast jeho dosavadních znalostí. Lze konstatovat, že byl vizionářem a předbíhal svou dobu.

Pavel Chuchvalec

LITERATURA

1. Coffey P.: *Cathedrals of Science*. Oxford University Press, Oxford 2008.
 2. Arrhenius G., Caldwell K., Wold S.: *A Tribute to the Memory of Svante Arrhenius*. Royal Swedish Academy of Engineering Sciences (IVA), Stockholm 2008.
- Chuchvalec P.: Chem. Listy 116, 717–718 (2022).
 - <https://doi.org/10.54779/chl20220717>

EPONYMA V LABORATORNÍ TECHNICE

Věnováno 100. výročí narození doc. RNDr. PhMr. Miroslava Maláta, DrSc.

KAREL NESMĚRÁK^a a RADEK CHALUPA^{b,c}

^a Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Katedra analytické chemie, Hlavova 8/2030, 128 43 Praha 2,

^b Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Katedra učitelství a didaktiky chemie, Hlavova 8/2030, 128 43 Praha 2, ^c RCC Europe, Václavské nám. 66, 110 00 Praha 1
karel.nesmerak@natur.cuni.cz

Došlo 7.9.22, přijato 22.9.22.

Klíčová slova: didaktika chemie, dějiny vědy, historie chemie, identita chemiků, laboratoř

• <https://doi.org/10.54779/chl20220719>

Obsah

1. Úvod
2. Nádoby
 - 2.1. Kádinky
 - 2.2. Baňky
 - 2.3. Speciální nádoby
 - 2.4. Zábrusy
3. Práce s tuhými látkami
4. Dávkování a odměřování kapalin
5. Práce s plyny
6. Filtrace
7. Destilace
8. Extrakce
9. Zdroje tepla
10. Drobné pomůcky
11. Závěr

1. Úvod

Slovo hraje v lidské kultuře významnou roli od nepaměti. Je branou ke komunikaci mezi lidmi navzájem, a od doby vynálezu písma i k výměně informací mezi lidmi vzdálenými místně nebo časově. Může však zároveň tuto komunikaci učinit obtížnou nebo ji i úplně znemožnit. To ostatně ukazuje více než šedesát let moderní chemofobie^{1–3} a s ní spojené rozměňování chemické identity⁴ se zásadně negativním vlivem na získávání a retenci nových chemických talentů⁵. Správné pojmenování nějaké věci, bytosti nebo jevu je tak zásadní proto, aby vzájemná komunikace byla smysluplná, tedy aby idea, která je slovem sdílena, byla skutečně pochopena. Původ slov ozřejmuje etymologie, podobor lingvistiky. Ta své uplatnění nachází i v chemii, kde řada odborných názvů vychází z řečtiny,

latiny, případně arabštiny⁶, a proto znalost původu či historie daného odborného pojmenování významně usnadňuje i pochopení kontextu, ve kterém se vyskytuje, což má i významný didaktický dopad při výuce chemie^{7,8}. Z tohoto důvodu jsou sestavovány i odborné etymologické slovníky, jejichž původ sahá až ke slavným *Etymologiae*, které sepsal sv. Isidor ze Sevilly (asi 560–636). Pro chemii existuje několik etymologických děl, ze kterých vynikají Senningovy práce^{9,10}.

Zvláštním případem je pojmenování obsahující osobní jméno – a to jak skutečné, tak případně i smyšlené osoby – označované jako *eponymum*, ze starořeckého slova ἐπώνυμος, složeného z předložky ἐπί- ve významu *po čem*, ὄνομα ve významu *jméno* a zpodstatňující koncovky -ος. Používání eponym má v chemii dlouhou tradici a bohaté rozšíření¹¹: najdeme je v názvech chemických prvků, triviálních názvech chemických sloučenin, reakcí, jevů, technik, laboratorních potřeb, zákonů, analytických stanovení a činidel¹².

V tomto sdělení se zaměřujeme na eponyma z oblasti laboratorní techniky, tedy názvy nádob, pomůcek a přístrojů, které, stejně jako chemická laboratoř samotná, mají za sebou staletí vývoje. Vedle své běžné užitné hodnoty a důležitého komemorativního významu, připomínajícího dovednosti a špičkový um předchozích generací chemiků, však dnes tyto předměty chemické materiální kultury zároveň sehrávají roli důležitých svědků existence chemie v oborech s chemickou podstatou, ovšem nechemickými názvy. Tam, kde módní názvy sice zaručují pozornost veřejnosti, ve výsledku však připravují chemii o pověst špičkové vědy a logicky také o zájem potenciálních studentů. Laboratorní technika má rovněž výrazný didaktický význam, když pomáhá zařadit chemii do kontextu běžného života. Dokládá totiž její původ v elementárních lidských činnostech, jako je např. příprava pokrmů, a v prostředí, kde se tato činnost obvykle odehrává. Nejstarší laboratorní nádoby vychází ještě z nádob kuchyňských, jak je patrné na pojmenování jedné z nejčastěji používaných, kádinky, vlastně malé kádě. V dobách alchymie byly laboratorní pomůcky nazývány především podle tvaru, příkladem může být kurkubita, zvaná tak podle svého tvaru připomínajícího tykev (latinsky *curcubita*), nebo proslulá křivule, latinsky *retorta* (doslova „zpět otočená“). S rozvojem chemie, zejména v 19. století, byly konstruovány důvtipnější a složitější laboratorní aparatury a pomůcky, do jejichž názvů se začala eponymicky vkládat jména jejich objevitelů či těch, kteří je zpopularizovali. Případně to může být i jméno ne-osoby, jako je pojmenování Eppendorf, což je čtvrť v Hamburku, kde sídlila původně stejnojmenná firma (proto je chybné často používané spojení *mikrozkumavka podle Eppendorfa*). Vedle komemorativního či historického významu svoji roli hrají i praktické důvody, zejména rychlejší a správné dorozumění, která pomůcka má být

použita (není třeba ji složitě popisovat), nebo i určení, jakým způsobem byla nějaká operace provedena či dosažen výsledek (každý ví, že je rozdíl, je-li teplota změřena v Kelvinech, stupních Celsia, o stupních Fahrenheita nemluvě).

Eponymická pojmenování v oblasti laboratorní techniky jsou používána ve dvou rovnocenných podobách:

- první, starší způsob, používá spojku *podle*, například *nálevka podle Büchnera*, podobně v angličtině *funnel according to Büchner*, a obdobně i v němčině *Trichter nach Büchner*;
- druhá, která je kratší a dnes převládá, využívá přivlastňovací formu, např. *Büchnerova nálevka*, podobně v angličtině *Büchner funnel* (někdy psáno skutečně přivlastňovacím způsobem *Buchner's funnel*), a obdobně v němčině *Büchnertrichter*, případně *Büchner-Trichter* (ve starších textech i *Büchner'schen Trichter*).

Do následujícího přehledu jsme vybrali dnes nejběžněji používaná eponyma z oblasti laboratorní techniky, excerpcí historické chemické literatury identifikovali jejich primární zdroje (pokud to bylo možné) a skutečné tvůrce, a jména citovaných chemiků doplnili bibliografickými údaji. Čtenář tak má k dispozici i literaturu pro další, hlubší studium. Laboratorní technika se přirozeně vyvíjí, takže někteří její zástupci již upadli v zapomnění, vynecháváme tedy některé klasické přístroje pro stanovení fyzikálně-chemických konstant (protože ty se dnes stanovují instrumentálně) či úzce využívaná zařízení pro speciální účely.

2. Nádoby

2.1. Kádinky

Kádinka se v české chemické literatuře eponymy neoznačuje, ale rozlišuje se jen na základě poměru výšky a průměru na kádinky nízké (poměr výška:průměr kolem 1,4) a vysoké (poměr výška:průměr kolem 2,0). V německých a anglických textech je nízká kádinka označována jako **Griffinova kádinka** podle britského chemika Johna Josepha Griffina (1802–1877), který působil v Glasgow jako dodavatel pro chemické laboratoře a vydavatel odborné literatury¹³. Věnoval se i publikační činnosti, mimo jiné přeložil roku 1831 do angličtiny proslulou příručku *Handbuch der analytischen Chemie* od Heinricha Rose a sám byl autorem velmi populární knihy *Chemical Recreations: a Popular Manual of Experimental Chemistry* (první vydání 1823). V téže jazykové oblasti je vysoká kádinka známa jako **Berzeliova kádinka**, jméno jí propůjčil švédský analytický chemik Jöns Jacob Berzelius (1779–1848)^{14,15}, proslulý zejména svými příspěvky ke stechiometrii, analytické chemii, elektrochemii, katalýze a rovněž objevem ceru, selenu a thoria. Pro zajímavost dodejme, že pro střední kádinku se v německojazyčné oblasti lze setkat i s označením **durynská kádinka** (Thüringer Becherglas), bezesporu vlivem její výroby z proslulého jenského skla, které vynalezl německý chemik Friedrich Otto Schott (1851–1935)¹⁶.

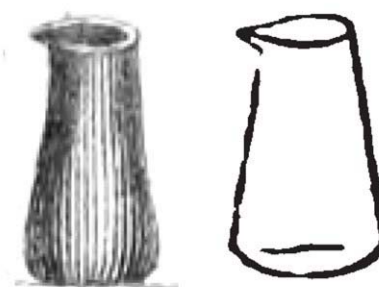
Dnes už méně využívaná je **Phillipsova kádinka** (někdy označovaná i jako Phillipsova baňka), jejíž stěny se směrem vzhůru kónicky zužují a lze ji považovat za předchůdce Erlenmeyerovy baňky, od níž se liší výlévkou. O jejím autorství se dosavadní literatura značně rozchází. Nicméně první zmínku o ní jsme našli v excelentní knize Michaela Faradaye *Chemical Manipulation: Being Instructions to Students in Chemistry* (první vydání z roku 1827)¹⁷, kde se objevuje jako „Phillip's precipitating glass“. Současně Faraday odkazuje na zdroj, knihu anglického mineraloga a geologa Williama Phillipse (1775–1828)¹⁸ *An Elementary Introduction to the Knowledge of Mineralogy*. Ve třetím vydání tohoto díla z roku 1823 se nachází vyobrazení zmíněné Phillipsovy kádinky, přirozeně bez eponymického označení (obr. 1).

2.2. Baňky

Pro alchymickou laboratoř byla ikonickou nádobou křivule, obdobné postavení zaujímá **Erlenmeyerova baňka** v dnešní chemické laboratoři. Jejím autorem je německý chemik Richard August Carl Emil Erlenmeyer (1825–1909)^{19,20}, žák Justa von Liebig a Augusta Kekulé. Zabýval se zejména organickou chemií a organickou analýzou. Na svoji později tak proslavenou baňku upozornil roku 1857 (cit.²¹). Hlavní předností baňky je její kónický tvar, což zaručuje vysokou stabilitu na pracovním stole, a umožňuje i snadné promíchávání obsahu. Úzké hrdlo snižuje odpar roztoku při zahřívání obsahu a lze je snadno uzavřít zátkou.

Dodnes užívané stanovení dusíku ve vzorcích především organických látek, které má význam zejména pro potravinářskou chemii a zemědělství, navrhl v roce 1883 dánský chemik Johan Gustav Christoffer Thorsager Kjeldahl (1849–1900)²². Zásadní význam pro mineralizaci vzorku při této metodě má malá baňka s dlouhým hrdlem, nazvaná **Kjeldahlova baňka**²³.

Pro účely organické syntézy v inertní atmosféře vyvinul roku 1913 (cit.²⁴) německý organický chemik Wilhelm Johann Schlenk (1879–1943)²⁵, žák slavného Emila



Obr. 1. **Phillipsova kádinka** podle vyobrazení v knize Williama Phillipse *An Elementary Introduction to the Knowledge of Mineralogy* z roku 1823 (vlevo) a v knize Michaela Faradaye *Chemical Manipulation: Being Instructions to Students in Chemistry* z roku 1827 (vpravo)

Fischera, elegantní a univerzální systém umožňující syntézy za nepřítomnosti vzdušného kyslíku a vlhkosti, který je založen na sadě vzájemně propojitelných baněk. Základní **Schlenkova baňka** je baňka s kulatým dnem, hruškovitého nebo trubicového tvaru se zábrusem a postranním ramenem s uzavíracím kohoutem, který umožňuje evakuaci nebo plnění aparatury inertním plynem. Zvláště důmyslné je **Schlenkovo filtrační zařízení** sestávající ze dvou baněk připojených ke každému konci skleněné trubice obsahující Soxhletovu patronu pro filtrování pyroforických materiálů, které se stalo známým jako „Schlenk-Kreuz“ (Schlenkův kříž).

2.3. Speciální nádoby

Dvoustěnnou nádobu, která díky evakuaci prostoru mezi stěnami udržuje obsah na konstantní teplotě po poměrně dlouhou dobu, znají laici pod označením termoska. Ukazuje, že podobně jako kuchyň dala vzniknout řadě laboratorního vybavení, může na oplátku chemie poskytnout nové věci i kuchyni. V laboratoři se označuje jako **Dewarova nádoba** po svém objeviteli, jímž byl skotský chemik James Dewar (1842–1923)^{26,27}, který se mimo jiné zabýval studiem nízkých teplot. Pro své experimenty si roku 1873 zkonstruoval první verzi nádoby z mosazi²⁸, skleněná verze následovala roku 1893 (cit.²⁹).

Mezi speciální nádoby můžeme zařadit i **Petriho misku**, kterou roku 1887 (cit.³⁰) zavedl německý bakteriolog Julius Richard Petri (1852–1921)³¹ pro kultivaci mikroorganismů, ale která našla své uplatnění k řadě účelů i v chemické laboratoři. Nicméně, jak ukázal Shama³², ve skutečnosti je tato miska simultánním vynálezem řady bakteriologů činných v polovině 80. let 19. století a tak Petriho jméno nese jen náhodou.

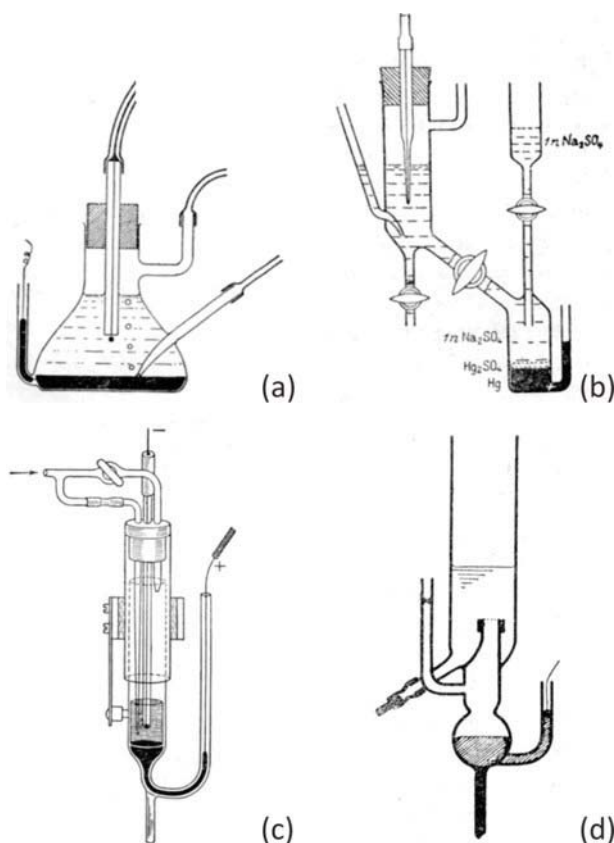
K experimentálnímu ověření platnosti zákona zachování hmoty sestrojil roku 1893 (cit.³³) švýcarský chemik, objevitel oscilující jodové reakce³⁴, Hans Heinrich Landolt (1831–1910)³⁵ nádobku, kterou tvoří v podstatě dvě zkumavky, vzájemně spojené skleněnou trubicí do oblouku (obr. 2). Do jednotlivých částí se vpraví reagenty a nádoba se zataví. Po jejím přesném zvážení lze reagenty smíchat a demonstrovat, že hmotnost reaktantů se nezměnila.



Obr. 2. Landoltova nádoba (převzato z cit.³³)

Landolt pomocí řady experimentů prokazoval platnost zmíněného základního chemického zákona³⁶. Dnes lze **Landoltovu nádobku** využít pro demonstrační účely v rámci výuky chemie.

Vzhledem k našim zemím uvedme ještě polarografické nádoby (obr. 3). Přestože lze polarografické měření realizovat i v kádince, byla pro účely tohoto měření vyvinuta celá řada nádobek, z nichž se v praxi uplatnily následující čtyři³⁷. **Heyrovského nádobka** je dílem samotného objevitele polarografie Jaroslava Heyrovského (1890–1967). Jedná se v podstatě o Erlenmeyerovu baňku, do jejíž stěny je zataven kontakt pro rtuťové dno (pomocnou elektrodu) a dále pak trubička umožňující zavedení inertního plynu do analyzovaného roztoku pro odstranění rozpuštěného kyslíku³⁸. Pro přesné stanovení půlvlnových potenciálů slouží **Kalousova nádobka** navržená v roce 1939 (cit.³⁹), do jejíž levé části se umísťuje analyzovaný roztok, pravou část tvoří referenční elektroda (obvykle merkurosulfová). Uspořádání navrhl Heyrovského žák Mirko Kalousek (1915–1996)⁴⁰. Její modifikací je v roce 1953 navržená **Šerákova nádobka**⁴¹. Autorem byl opět Heyrovského žák Lubomír Šerák (1926–2011)³⁷. Pro sériové analýzy je výhodná **Novákova nádobka**, protože její spodní část s analyzovaným roztokem lze rychle



Obr. 3. Polarografické nádoby (a) **Heyrovského nádobka**, (b) **Kalousova nádobka**, (c) **Novákova nádobka**, (d) **Šerákova nádobka** (převzato z cit.^{38,39,41,42})

vyměňovat. V roce 1947 (cit.⁴²) ji navrhl další Heyrovského žák Jiří V. A. Novák (1913–2000)³⁷.

2.4. Zábrusy

Uzavírání nádob nebo jejich spojování do složitějších aparatur znali a používali již alchymisté. Ozvěnou těchto dob je dosud v laboratoři používaný termín **hermeticky uzavřený**. Vznikl v dobách, kdy se ke spojování částí aparatur nepoužívaly zábrusy, ale jednotlivé části se obvažovaly látkou napuštěnou vaječným bílkem, voskem nebo hlínou, případně se používaly těsnící hmoty ze složitých směsí mnoha látek, zvané *lutum sapientiae* (bláto moudrosti)⁴³. Výsledkem byl prakticky plynotěsný spoj. Tento systém se označoval *sigillum hermetis* (hermetická pečť) podle mýtického zakladatele alchymie Herma Trismegista⁴⁴.

Dnešní chemik preferuje zábrusové spoje, jejichž užívání je známo již z raného novověku. Možnost snadné záměny jednotlivých broušených kusů se podařilo vyřešit na počátku 20. století normalizací rozměrů jádra, resp. pláště, zábrusu. Jednou z vůdčích postav této standardizace byl německý chemik Fritz Paul Walter Friedrichs (1885–1958), autor řady vylepšení laboratorní techniky⁴⁵, z nichž některé uvedeme níže. Proto se v některé literatuře nazývají nejběžnější kuželové normalizované zábrusy jako **Friedrichsovy zábrusy**⁴⁶. K jistění kuželových zábrusů se využívají **Keckovy klipsy** nebo **Keckovy klemy** (pojmenování není v české literatuře ustáleno). Tuto jednoduchou pomůcku navrhl německý chemik Hermann Keck (nar. 1919) v roce 1982 (cit.⁴⁷).

Ploché zábrusy, dnes už málo využívané, jsou ve starší literatuře označovány jako **Ramsayovy zábrusy**, podle proslulého skotského chemika Williama Ramsaye (1852–1916)⁴⁸, který za objev a izolaci vzácných plynů obdržel roku 1904 Nobelovu cenu. Jemu chemie vděčí i za **Ramsayův tuk** na zábrusy, směs parafínu, vazelíny a přírodního kaučuku (populárně zvaného i kohoutí sádlo, podle jeho použití)⁴⁹. Ploché zábrusy se širší stýčnou plochou jsou zvané **Baboovy zábrusy**, podle německého chemika Lamberta Heinricha Clemense von Babo (1818–1899)⁵⁰, s jehož jménem se ještě setkáme níže. Specializovaným spojem, zajišťujícím dokonalé utěsnění zábrusu, je **Kahlbaumův miskový zábrus** těsněný rtuť, jemuž jméno propůjčil německý fyzikální chemik Georg Wilhelm August Kahlbaum (1853–1905)⁵¹.

3. Práce s tuhými látkami

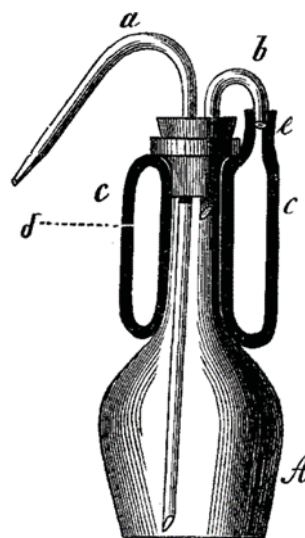
K rozměňování tuhých látek slouží odpradáva různé druhy hmoždířů a třecích misek. Pro rozměňování zvláště tvrdých materiálů se používá **Plattnerův hmoždíř** vyrobený ze speciální oceli. Do chemické praxe ho roku 1847 (cit.⁵²) uvedl německý hutní chemik Carl Friedrich Plattner (1800–1858)⁵³. Nicméně skutečným autorem byl v Petrohradě působící německý chemik Otto Wilhelm Hermann von Abich (1806–1886)⁵⁴, jak potvrzuje jeho ranější publikace z roku 1831 (cit.⁵⁵).

Pro sušení tuhých látek se využívají exsikátory nejrozličnější konstrukce. Dnes nejpoužívanější je **exsikátor podle Scheiblera** (obvykle ale uváděný bez tohoto eponymického pojmenování), který zkonstruoval německý chemik Carl Wilhelm Bernhard Scheibler (1827–1899)⁵⁶ pro účely analýzy sacharidů. Zařízení pro vysoce efektivní sušení látek, ve kterém je sušená látka umístěna ve vakuované nádobě, která je pro zvýšení účinku zahřívána parami rozpouštědla, popsal roku 1910 (cit.⁵⁷) švýcarský biochemik Emil Abderhalden (1877–1950)⁵⁸. Podle tvaru, který zařízení připomíná, se nazývá **Abderhaldenova sušičí pistole**.

Pro žihání tuhých látek (vzorků) v proudu vodíku nebo inertního plynu se používá **Roseův kelímek**, který je zakryt porcelánovým víčkem se středovým otvorem, jímž prochází zahnutá porcelánová trubice pro přívod daného plynu. Autorem tohoto uspořádání je významný německý analytický chemik Heinrich Rose (1795–1864)^{55,59}, mimo jiné spoluobjevitel niobu a autor již výše zmíněné knihy *Handbuch der analytischen Chemie* (první vydání 1829), která ovlivnila i českou chemii^{60,61}.

4. Dávkování a odměřování kapalin

Pomůckou pro dávkování kapalin, která je prakticky denním společníkem chemika, je stříčka. V minulosti se její vhodné konstrukci věnovalo mnoho chemiků, kteří dali vznik řadě konstrukčních variant. Protože se v současné laboratoři uplatňují stříčky téměř výhradně z polymerů, odkazujeme k historickému vývoji stříček na vyčerpávající práci Stählerovu⁶². Vzhledem k našim zeměpisným šířkám zmíníme jen **Gawalowskiho stříčku**⁶³ (obr. 4), která vyu-



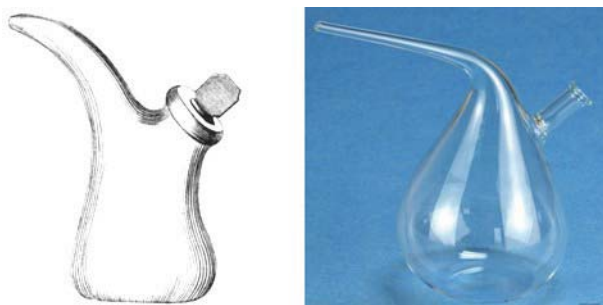
Obr. 4. **Gawalowskiho stříčka** měla kolem hrdla nádoby (A) umístěn dutý pryžový pstenec (cc), jehož stlačením – při uzavření otvoru (d) prstem – byl trubičkou (b) vhněhán vzduch do nádoby a následkem toho byla voda z nádoby vytlačována trubičkou (a). Stříčku bylo možné s výhodou použít i pro horkou vodu (převzato z cit.⁶³)

žitím gumového balonku připomíná tu dnes používanou. Jejím konstruktérem je česko-rakouský chemik Anton Karl Wilhelm Gawalowski (1848–1927), který působil jako analytický chemik v Brně⁶⁴. Je autorem i mnoha dalších vylepšení laboratorní techniky⁶², která ale již nejsou používána.

Jeden z nejvýznamnějších chemiků všech dob, Francouz Louis Pasteur (1822–1895)⁶⁵ si pro přenášení malých množství tekutin zkonstruoval ze skleněné trubičky, kterou na jednom konci vytáhl do kapiláry, účinnou **Pasteurovu pipetu**. Přesnou dataci není možné zjistit, v literatuře se pod tímto jménem objevuje už v roce 1881. Ačkoliv ji původně navrhl k mikrobiologickým účelům (dlouhou, tenkou špičku je snadné sterilizovat plamenem), dosáhla záhy velké obliby pro řadu jiných účelů i v chemických laboratořích a dodnes je široce používána (většinou v jednorázové, plastové variantě).

Dosud postačuje v některých případech k dávkování kapalin, např. roztoků indikátorů, jednoduché přikapávání. K tomuto účelu lze výhodně použít i **kapací lahvičky podle Schustera** (obr. 5). Jednoduchou nádobu, u níž se výtok kapaliny snadno ovládá prstem přiloženým na otvor postranního tubusu, vynalezl trnavský lékárník Joseph Carl Schuster (1783–1849)⁶⁶. Jejím původním určením bylo přesné dávkování opiové tinktury, v literatuře se poprvé objevuje roku 1818 (cit.⁶⁷). Nádobka našla své uplatnění i v oftalmologii, kde se používá k výplachu očí. Proto bývá nazývána i undinka, z latinského *unda* = vodní vlnka, což je termín, který zavedl proslulý Theoprastus Paracelsus (1493–1541) svém spise *Ex libro de nymphis, sylvanis, pygmaeis, salamandris, et gigantibus etc.* vydaném posthumně roku 1566.

K automatickému opakovanému odměřování definovaného objemu roztoku slouží skleněná sklopná pipeta, přezdívaná „špaček“ (podle údajné schopnosti tohoto ptáka vše opakovat). V literatuře bývá chybně eponymicky označována jako **sklopná pipeta podle Kippa** (angl. *automatic pipette according to Kipp*), zjevně v narážce na jméno proslulého Petra Jacoba Kippa, jemuž se věnujeme podrobněji níže. V tomto případě jde ale o chybný překlad německého termínu *Kippautomaten* (doslova „sklopný automat“), zavedeného vynálezcem zařízení, jímž byl švýcarský chemik a průmyslník Niklaus Gerber (1850–1914),



Obr. 5. **Kapací lahev podle Schustera**, vlevo na jednom z nejstarších vyobrazení podle knihy J. A. Buchera *Repertorium für die Pharmazie, VI. Band.* (Nürnberg, 1819), vpravo dnešní podoba

autor dodnes používané metody pro stanovení tuku v mléce⁶⁸. Gerber svůj pipetovací automat představil roku 1908 právě pro potřeby potravinářské analýzy⁶⁹.

Pro přikapávání tekutin do uzavřených aparatur se využívají kapací nálevky, které jsou derivátem nálevek dělicích. Nejznámější je **Walterova nálevka** (psána i Walterova), umožňující pozorovat rychlost vytékání kapaliny, kterou roku 1885 navrhl švýcarský chemik Johann Walter (bližší biografické údaje se nepodařilo zjistit)⁷⁰.

K přesnému odměřování kapalin se, nejen v analytické chemii, používají byrety, jejichž konstrukci a modifikacím se věnovalo mnoho chemiků¹⁵. Zde uvedeme jen ty dnes nejdříve používané. Ta nejjednodušší, tedy skleněná trubice opatřená graduací a zábrusovým kohoutem, je označována jako **Mohrova byreta**. Jejím autorem je významný německý analytický chemik Karl Friedrich Mohr (1806–1879)^{15,71}. Mohr při konstrukci byrety vyšel z předchozích autorů¹⁵, přičemž jeho původní verze zařízení používala na místo skleněného kohoutu gumovou hadičku, opatřenou kovovou tlačkou (která rovněž získala jméno po svém vynálezci, viz níže). Svoji byretu představil roku 1853 (cit.⁷²) a o dva roky později ji zařadil do prvního vydání své autoritativní knihy *Lehrbuch der chemisch-analytischen Titrimethode*.

Pro snadné a správné odečítání menisku na byretě, navrhl roku 1855 německý fyzik a matematik Karl Heinrich Schellbach (1805–1892)⁷³ opatřit zadní stranu byrety úzkým pásem modré skloviny vtaveným do širšího pruhu bílé skloviny⁷⁴. Na tomto **Schellbachově pruhu** dochází v rovině menisku lomem světla k viditelnému zúžení modrého pásu, takže se poloha menisku snadno odečte.

Pro titrace v mikroměřítku, kdy je spotřeba odměrného roztoku jen v jednotkách mililitru, se používá **mikrobyreta podle Banga**. V roce 1916 (cit.⁷⁵) ji navrhl norský analytický chemik Ivar Christian Bang (1869–1918)⁷⁶ pro účely klinické analýzy. S mikroanalýzou spojil své jméno i irský biochemik Edward Joseph Conway (1894–1968)⁷⁷, který v roce 1933 navrhl mikrodifuzní metodu ke stanovení dusíku, pro kterou zkonstruoval **Conwayovu nádobku**⁷⁸.

Pro účely rutinních analýz slouží poloautomatická **byreta podle Pelleta**. Byreta je upevněna přímo na zásobní lahev s odměrným roztokem titračního činidla. Roztok je do byrety vhnán tlakem vzduchu, dmýchaným do aparatury gumovým balonkem. Nulová poloha se nastavuje automaticky, pomocí kapiláry, která přebytečný roztok odsaje zpět do zásobní lahve. Autorem tohoto zařízení je francouzský chemik Henry Pellet (1848–1918)⁷⁹, který svoje důmyslné zlepšení Mohrovy byrety publikoval roku 1879 (cit.⁸⁰). Modifikací Pelletovy byrety je automatická **byreta podle Dr. Schillinga**, u níž je k plnění byrety odměrným roztokem využita na místo gumového balonku samotná zásobní lahev. Ta je vyrobená z polyethylenu, takže lehkým tlakem na stěny zásobní lahve dojde k vytlačení odměrného roztoku do byrety, nulová poloha se nastavuje automaticky. První nalezená zmínka o této byretě je v práci z roku 1940 (cit.⁸¹), podle toho lze konstrukci byrety s jistou mírou pravděpodobnosti připsat německému chemikovi Eugenu Schillingovi (1861–1941).

Pro vážení korozivních a těkavých kapalin se využívá **Lungeova-Reyova pipeta** navržená roku 1891 (cit.⁸²). Jejím autorem je německý analytický chemik Georg Lunge (1839–1923)^{15,83}, který v publikaci⁸² za spoluautora označuje svého asistenta H. Reye.

5. Práce s plyny

Rozvoj chemie plynů na konci 18. století vedl k vývoji různě důmyslných zařízení na jejich přípravu⁸⁴. Z nich došel nejširší obliby a dosud je v laboratoři využíván **Kippův přístroj**, který představil roku 1844 (cit.⁸⁵) holandský lékárník Petrus Jacobus Kipp (1808–1864)⁸⁶. Na základě úspěchu přístroje založil dodnes existující firmu na výrobu vědeckých přístrojů Kipp & Zonen. Proslulost zařízení vedla, jak jsme zmínili výše, i k mylnému připsání autorství sklopné pipety právě Kippovi.

Častou součástí aparatur, v nichž se pracuje s plyny, je tlustostěnná **Woulfova lahev** s obvykle třemi hrdly. Jejím vynálezcem byl irský chemik a mineralog Peter Woulfe (1727–1803)⁸⁷, který mimochodem při svých mineralogických výpravách navštívil i Čechy (a v jáchymovském wolframitu předpokládal nový prvek, dnešní wolfram). Správně by tedy měla nést jméno Woulfova lahev. Woulfe v roce 1767 navrhl aparaturu pro přípravu, čištění a práci se škodlivými plyny, jako je čpavek, chlorovodík a chlorethan, jejich probubláváním přes baňku nebo láhev obsahující vodu⁸⁸. Původně se jednalo jen o retortu s postranním tubusem, ze které Woulfe následně vyvinul tříhrdlou nádobu⁸⁹. Nádoba je využívána i jako pojistná lahev při práci s vakuem.

K promývání plynů byly jako obdoby Woulfovy lahve navrženy četné promývačky. Základní je **Drechselova promývačka**, kterou roku 1876 (cit.⁹⁰) navrhl německý chemik Ferdinand Heinrich Edmund Drechsel (1843–1897)⁹¹.

K práci s plyny patří přirozeně i práce s nízkým tlakem až vakuem, které přírodovědce fascinovalo odpradávná (vzpomeňme *horror vacui*). Nejběžnějším laboratorním zařízením pro snížení tlaku je **Volmerova vodní vývěva**, i když se obvykle uvádí bez eponymického označení. V roce 1919 (cit.⁹²) ji navrhl německý chemik Max Volmer (1885–1965)⁹³, který je znám především svými významnými příspěvky v oblasti elektrodové kinetiky.

6. Filtrace

Filtrace je jednou z nejdéle používaných chemických technik. O tom svědčí i jedno z nejstarších eponymických pojmenování z laboratorní techniky, jímž je **Hippokratův rukáv** (lat. *manica Hippocratis*), ačkoliv se tento název dnes již nepoužívá. Jedná se kužel vyrobený z látky (bavlny, lnu, vlny), skrz který je prolévána suspenze, přičemž filtrát je jímán do podložené nádoby (obr. 6). V podstatě jde tedy o filtraci bez použití nálevky. Údajným autorem zařízení je nejslavnější lékař starověku Hippokratés z Kóu (460 př. Kr. – asi 370 př. Kr.). Ten sku-



Obr. 6. **Hippokratův rukáv**, miniatura z rukopisu Pedania Di-oscorides *Tractatus de herbis* z roku 1458 (Biblioteca Estense Universitaria, sign. α.1.09.28)

tečně ve svém díle *Περὶ τῶν ἐν τοῖς παθῶν* (O vnitřních onemocněních)⁹⁴ zmiňuje filtraci rostlinné šťávy látkou, ale jak ukázal Schultze⁹⁵, eponymické pojmenování tohoto zařízení se objevuje až v polovině 16. století a bylo s Hippokratem spojeno až zpětně. Zejména proto, že jím bylo filtrováno léčivé, kořeněné víno, zvané Hippokrates, jehož receptura od slavného řeckého lékaře skutečně pochází.

Pro filtraci silně kyselých roztoků, které poškozují běžné filtrační materiály, jako je papír či bavlna, navrhl výše zmíněný Jöns Jacob Berzelius v roce 1818 kónickou skleněnou trubičku naplněnou azbestem¹⁵, která se stala základem dnes používaných frit. Z nich si eponymické pojmenování udržela **filtrační trubička podle Allihna**⁹⁶, kterou roku 1879 představil německý chemik Felix Richard Allihn (1854–1915). Byl autorem četných úprav laboratorní techniky⁶², z nichž většina ale již vyšla z užívání; s jeho jménem se ještě setkáme níže.

Obdobně pro gravimetrická stanovení navrhl v roce 1878 (cit.⁹⁷) americký analytický chemik Frank Austin Gooch (1852–1929)⁹⁸ kelímek s perforovaným dnem, na němž se filtrační vrstva vytváří prolitím suspenze vhodného filtračního materiálu (azbestu), který se na tomto perforovaném dnu usadí. Po svém autorovi nese jméno **Goochův kelímek**.

Filtraci lze výrazně urychlit pomocí sníženého tlaku pod filtrem, resp. zvýšeného tlaku nad ním; technika se začala uplatňovat od poloviny 19. století⁹⁹. Německý organický chemik, zabývající se chemií barviv, Otto Nikolaus Witt (1835–1915)¹⁰⁰ tuto techniku značně vylepšil hned dvěma dosud využívanými pomůckami. V roce 1886 zavedl perforovanou porcelánovou destičku¹⁰¹, zvanou **Wittova destička** (ploténka), která se vkládá do nálevky, zvětšuje

je tak filtrační plochu a zabraňuje protržení filtračního papíru. Druhým jeho vynálezem je v roce 1899 navržené celoskleněné filtrační zařízení zvané **Wittova nádoba** nebo **Wittův hrnec**¹⁰², díky kterému lze filtrát efektivně jímat do vhodné nádoby.

Nestabilitu Wittovy destičky, jen volně vkládané do nálevky, odstranil roku 1888 (cit.¹⁰³) německý chemik Rudolf Hirsch (1856–1913). Jeho řešení bylo prosté: destičku nechal zatavit do stěny nálevky a vznikla tak **Hirschova nálevka**.

Pouhých šest měsíců po publikaci Hirschovy nálevky se objevila další úprava Wittovy destičky, která se stala ještě populárnější¹⁰⁴. Navrhl ji německý chemik Ernst Wilhelm Büchner (1850–1924). Výhodou **Büchnerovy nálevky** jsou kolmé stěny, čímž se zvětšuje objem roztoku, který je možný nalít na filtr a zároveň plocha filtru. Dalším příspěvkem tohoto chemika je **Büchnerova baňka**, tlustostěnná nádoba s postranním tubusem umožňující odsávání vzduchu.

Dalším příkladem eponymického pojmenování laboratorního zařízení, které bylo připsáno proslulému chemikovi, ačkoliv není jeho autorem, je **Willstätterova jehla** pro filtraci v mikroměřítku. Jak ukázal Stock¹⁰⁵, jedná se ale o pouhou asociaci na základě častých zmínek v literatuře, v níž byl autorstvím obdařen proslulý německý organický chemik Richard Martin Willstätter (1872–1942)¹⁰⁶, který v roce 1915 obdržel Nobelovu cenu za chemii barviv. Skutečným autorem byl pravděpodobně německý chemik Emil Josef Diepolder (1870–1923).

Již výše zmíněný německý chemik Fritz Paul Walter Friedrichs, doporučil v roce 1908 pro filtraci za horka nálevku s dvojitou stěnou, kterou lze vyhřívat horkou vodou¹⁰⁷. **Nálevka podle Friedrichse** ale může být používána i pro roztoky citlivé na teplo, v tom případě se naopak ochlazuje ledovou vodou.

7. Destilace

Destilaci, metodu na oddělování složek směsi na základě jejich různého bodu varu, znali lidé od pradávna^{49,108}. Klíčovým pro její úspěšnou aplikaci byl objev vhodného a účinného chlazení. Při základní, prosté destilaci za normálního tlaku je dosud nejběžnějším chladičem **Liebigův chladič**, který je mylně eponymicky spojen s proslulým německým chemikem Justem von Liebig (1803–1873)¹⁰⁹. Jak ukázal Forbes¹⁰⁸, princip tohoto chladiče byl popsán už v polovině 18. století, několika na sobě nezávislými autory. Liebigovo jméno bylo s chladičem spojeno nejspíše pro jeho velkou autoritu, kterou mezi chemiky 19. století požívaly jeho učebnice, v nichž se o tomto chladiči přirozeně zmiňoval¹⁵.

Chladiče hrají velkou roli i při syntézách za vyšších teplot, u nichž se reakční směs zahřívá pod zpětným chladičem, aby nedocházelo ke ztrátám rozpouštědla. Účinnost zpětného chladiče je přímo úměrná velikosti chladicí plochy a řada chemiků se věnovala jeho vylepšení. Zvlněním povrchu vnitřní trubice Liebigova chladiče zkonstruoval již výše zmíněný Felix Richard Allihn roku 1886

tzv. **Allihnův chladič**¹¹⁰. Jinou možností je prodloužení dráhy chlazení tak, že se rovná vnitřní trubice Liebigova chladiče nahradí spirálou. Zřejmě první takové řešení navrhl německý chemik Georg Andreas Karl Städeler (1821–1871)¹¹¹. Jeho **Städelerův chladič** má spirálu, jíž prochází chlazené páry, obklopeny nádobou s mrazicí směsí, což umožňuje chlazení i na velmi nízké teploty¹¹². Naopak spirálu, kterou proudí chladicí médium, použil ke konstrukci chladiče okolo roku 1910 německý chemik Otto Dimroth (1872–1940), po němž byl nazván **Dimrothův chladič**¹¹³. Uplatňuje se rovněž v rotačních vakuových odparkách. **Friedrichsův chladič**, v němž je kolem velkého chladicího prstu vedena pára po spirálové dráze, navrhl v roce 1910 (cit.¹¹⁴) již výše uvedený Fritz Paul Walter Friedrichs.

Pro separaci vysokovroucích látek nebo látek, které by se za vyšší teploty rozkládaly, lze s výhodou využít destilaci za sníženého tlaku (vakuovou destilaci). Bezpečné provedení této náročné techniky umožnil německý chemik Ludwig Rainer Claisen (1851–1930)¹¹⁵, když v roce 1893 (cit.¹¹⁶) spojil do jednoho skleněného kusu trubici pro odvod par, teploměr i kapiláru zjemňující var (tu už před ním zavedl roku 1867 italský chemik Pietro Pellogio¹¹⁷). Vznikla tak **Claisenova baňka**, případně **Claisenův adaptér**, na nějž lze připojit libovolně velkou baňku. K odebrání frakcí během vakuové destilace je třeba řešení, které neruší snížený tlak. Nejběžnějším je zařízení, které má hned dvě eponymická pojmenování. V německé (a české literatuře) je známo jako **destilační nástavec podle Anschütze a Thieleho**, jména mu propůjčili dva němečtí organičtí chemici: Richard Anschütz (1852–1937)^{118,119} a Friedrich Karl Johannes Thiele (1865–1918)¹²⁰. Se jménem posledně uvedeného je spojeno ještě jedno eponymické pojmenování: **Thieleho bodotávek**, který tento chemik navrhl v roce 1907 (cit.¹²¹). V anglickojazyčné oblasti je uvedený destilační nástavec znám jako **Perkinův trojúhelník**, protože ho zde zpopularizoval anglický chemik William Henry Perkin Jr. (1860–1929)¹²². Jak už to bývá, skutečný vynálezce, kterým byl anglický chemik Leonard Temple Thorne (1855–1941)¹²³, zůstal stranou. Svůj přístroj zkonstruoval během svých studií v Německu v roce 1883 (cit.¹²⁴).

K dělení látek s blízkými body varu slouží rektifikace, v zásadě mnohonásobná částečná destilace. Klíčovou součástí rektifikační aparatury je vhodná kolona, jejíž konstrukci byla věnována rozsáhlá pozornost^{49,108}. Pro kolony náplňové jsou nečastějším materiálem malé keramické nebo kovové **Raschigovy kroužky**, které roku 1914 (cit.¹²⁵) zavedl německý chemik Friedrich August Raschig (1863–1928)¹²⁶, případně **Berlova sedélka**, která v roce 1932 (cit.¹²⁷) navrhl v Bruntále narozený německý chemik Ernst Berl (1877–1946)¹²⁸. Z patrových kolon je nečastěji využívána **Vigreuxova kolona** z roku 1908 (cit.¹²⁹), jejímž autorem je francouzský sklářský mistr Henri Narcisse Vigreux (1869–1951), případně **Vidmerova kolona**, kterou v roce 1924 (cit.¹³⁰) navrhl švýcarský chemik Gustav Widmer.

8. Extrakce

Pro izolaci látek ze směsí se jako jedna z nejčastějších operací používá extrakce, která má své využití nejen v laboratoři; ostatně každý den ji používáme při přípravě čaje nebo kávy. Jeden z nejúčinnějších způsobů provedení extrakce kapalinou z tuhého materiálu představuje **Soxhletův extraktor**¹³¹, který v roce 1879 (cit.¹³²) vyvinul německý chemik Franz von Soxhlet (1848–1926)¹³³, rodák z Brna. Pro extrakci kapaliny kapalinou byl na obdobném principu v roce 1903 (cit.¹³⁴) vyvinut **Kutscherův-Steudelův extraktor**, jehož autory jsou němečtí chemici Friedrich Kutscher (1866–1942)¹³⁵ a Hermann Steudel (1871–1967).

9. Zdroje tepla

Jedním z nejstarších dosud používaných laboratorních zařízení pro ohřev je vodní lázeň, nazývaná ve starších pramenech **Mariina lázeň**^{136,137}; latinsky *balneum Mariae*, francouzský termín *bain-marie* či italská *bagnomaria* jsou známy v kulinářství, kde se toto zařízení rovněž používá. Principem je, že nádoba s ohřívanou tekutinou je vložena do větší nádoby s vodou, která je zahřívána zdrojem tepla. Tím se jednak nepřímo zahřívá i tekutina ve vnitřní nádobě a hlavně, zahřívání je rovnoměrné a teplota nepřesáhne 100 °C. Podle tradice ji vynalezla bájná alchymistka Marie Židovka (známá i jako Marie Prorokyně), údajně žijící na přelomu 3. a 4. století po Kristu. Jedná se o nejstarší známé eponymické pojmenování laboratorního zařízení vůbec.

Vzdušnou lázeň pro ohřev kulatých baněk přímým plamenem, která získala – dnes už prakticky zapomenuté – pojmenování **Baboova lázeň** nebo **Baboova nálevka** (případně **Baboovy plechy**), navrhl výše uvedený Lambert Heinrich Clemens von Babo⁵⁰. Jedná se o prořezávaný, komolý kužel z ocelového plechu s radiálně uspořádanými azbestovými pásy na vnitřní stěně.

Nejjednodušším zdrojem tepla v chemii jsou kahan¹³⁸. Dnešní, byť v mnoha laboratořích již opouštěné, plynové kahan¹³⁸ mají svůj počátek v kahanu, který roku 1827 (cit.¹⁷) navrhl již výše uvedený Michael Faraday¹³⁸. Následovalo několik modifikací, z nichž největšího úspěchu dosáhl doposud v laboratoři užívaný **Bunsenův kahan**^{139,140}, jehož konstrukci navrhl kolem roku 1855 (cit.¹⁴¹) proslulý německý analytický chemik Robert Wilhelm Bunsen (1811–1899)^{15,142}, zakladatel spektrální analýzy a objevitel cesia a rubidia. V roce 1891 (cit.¹⁴³) navrhl jinou konstrukci plynového kahanu rumunský chemik Nicolae Teclu (1839–1916)¹⁴⁴, po kterém byl nazván **Tecluho kahan**. Konečně populární se stala i následující modifikace z roku 1905 (cit.¹⁴⁵), **Mékerův kahan**, jejím tvůrcem je francouzský chemik Georges Méker (1875–1975), a která vedla k získání plamene s teplotou až 1500 °C (cit.¹⁴⁶).

10. Drobné pomůcky

Již uvedený Robert Bunsen přispěl k rozvoji laboratorní techniky v mnoha směrech. Vedle zmíněného kahanu nese jeho jméno univerzální **Bunsenův stojan** nebo stativ (který může mít za podstavu jak obdélníkovou desku, tak trojnožku) na nějž lze upevňovat nejrůznější držáky⁶². Pro uzavírání reakčních nádob, v nichž vzniká přetlak, slouží jednoduchý **Bunsenův ventil**. Jeho základem je podélně rozříznutá hadička uzavřená tyčinkou. Pokud je uvnitř nádoby větší tlak, může plyn z nádoby unikat ven, v opačném případě je zabráněno vnikání vzduchu do nádoby⁶².

Pro ovládání toku kapaliny nebo plynu gumovou hadičkou se s výhodou používají tlačky⁶². Starší, **Mohrova tlačka**, kterou navrhl výše zmíněný Karl Friedrich Mohr, je založena na principu pružiny. Mladší **Hofmannova tlačka** využívá šroubu přitlačujícího kovovou destičku na hadičku proti druhé kovové destičce, lze ji tedy jemněji regulovat. Protože je v literatuře doložena již v roce 1884 (cit.¹⁴⁷), je jejím autorem pravděpodobně proslulý německý organický chemik August Wilhelm von Hofmann (1818–1892)¹⁴⁸, průkopník výzkumu anilínových barviv.

Při organické syntéze se pro míchání reakční směsi v kulové baňce uplatňuje **Hershbergovo míchadlo**, tvořené vhodně smotaným nerezovým drátem upevněným na skleněné tyčince, které lze snadno prostrčit hrdlem baňky. V roce 1936 (cit.¹⁴⁹) jej navrhl americký organický chemik Emanuel Benjamin Hershberg (1908–1987).

11. Závěr

Geneze laboratorní techniky přináší, pro mnohé možná až příliš nečekaně, zajímavé svědectví o významu posloupnosti ve vývoji chemie. Předávání myšlenek, zkušeností a postupů mezi profesionálními chemiky a jejich žáky a nástupci vedlo historicky nejenom k multiplikování ideového bohatství chemie, ale také její materiální kultury. Přehled 72 nejčastěji používaných zástupců eponymických jmen v laboratorní technice, které přináší tento článek, dokládá nejenom zdatnost chemiků v tvůrčí činnosti s prakticky neviditelnými atomy a molekulami, ale také jejich schopnost efektivně řešit problémy, jimž jsou při práci s chemickými látkami vystaveni. Zároveň výstižně ilustruje existenci dvojí podstaty chemie coby zároveň vědy a umění, tedy na jedné straně abstraktně-verbálního a ve stejné chvíli fyzicky-hmatatelného, kterou je třeba zvládnout solidním praktickým výcvikem. Názorně tak demonstruje úskalí on-line výuky, která neumožňuje nejenom praktické ověření získaných teoretických vědomostí, ale především brání dokonalému, vskutku haptickému osvojení laboratorní techniky. Uvádí tak na pravou míru bláhové volání po zrušení laboratorních cvičení, ať již z důvodů jejich finanční nákladnosti, údajné redundantnosti či domnělé obsoletnosti tváří v tvář možnostem on-line výuky.

Jak ukázala eponymická realita, vstoupila do chemického povědomí vedle skutečných tvůrců některá pojmenování po výrobcích (Griffinova kádinka) nebo po těch, kteří

danou pomůcku zpopularizovali (Liebigův chladič), či s ní byli pro svoji proslulost asociováni (Willstätterova jehla). To svědčí nejenom o důležitosti síly zvyku, ale zároveň ukazuje na možnost, jak tuto skutečnost změnit během každodenní praxe chemické laboratoře, či v širším kontextu lidské společnosti. Eponymická pojmenování v laboratorní technice tak představují nejenom dědictví minulosti, ale také významný komunikační prostředek současné chemie. Dají se dobře využít při zprostředkování chemie studentům a laikům, na základě příběhů a osobností, které za nimi stojí^{4,5,150}.

Eponyma zároveň mohou pomoci čelit jednomu z klíčových problémů dnešní chemie. V našem sdělení⁴ jsme upozornili na nesnáze s identitou chemiků a obtížného hledání bodů dotyku mezi mladými talenty a chemií jako vědou, protože se stále více špičkových oborů s chemickou podstatou označuje nechemickými názvy. Schummer¹⁵¹ v souladu s touto praxí hovoří o „*der Etikettenschwindel*“ podvodu se značkou, když je špičková chemie přejmenována na nanotechnologie, organická chemie na molekulární vědu, anorganická chemie na vědu o materiálech, fyzikální chemie na fyzikální výzkum a biochemie na molekulární biologii nebo life science či bionanotechnologii. Campos¹⁵² zase shrnuje tento problém do povzdechnutí „*zdá se, že je méně chemiků, kteří se identifikují jako takoví*“, aby vzápětí položila existenční otázku: „*Co to znamená být chemikem?*“ Podle ní je však chemik ve stejné chvíli identitou i profesí. Nebo-li, jak jsme uvedli dříve⁴: „*Jakmile projdete chemickou formací, zůstanete navždy chemikem.*“ Než bude toto logické stanovisko obecně sdíleno všemi, kterých se týká, však bude laboratorní technika, jako soubor předmětů chemické každodenní potřeby se známou historií a jasnou identitou, sehrávat roli důležitého svědka existence chemie v oborech, jejichž představitelé mnohdy procházeli chemickým tréninkem a formací, ale nyní o chemii mlčí.

LITERATURA

- Chalupa R., Nesměrák K.: Chem. Listy 108, 995 (2014).
- Chalupa R., Nesměrák K.: Monatsh. Chem 149, 1527 (2018).
- Chalupa R., Nesměrák K.: Monatsh. Chem 150, 1585 (2019).
- Chalupa R., Nesměrák K.: Monatsh. Chem 151, 1193 (2020).
- Chalupa R., Nesměrák K.: Monatsh. Chem. 153, 697 (2022).
- Crosland M. P.: *Historical Studies in the Language of Chemistry*. Harvard University Press, Cambridge 1962.
- Slabin U., Krasitski V.: J. Balt. Sci. Educ. 16, 250 (2017).
- Urban P. L.: J. Chem. Educ. 91, 1753 (2014).
- Senning A.: *Elsevier's Dictionary of Chemoetymology*. Elsevier, Amsterdam 2007.
- Senning A.: *The Etymology of Chemical Names*. De Gruyter, Berlin 2019.
- Cintas P.: Angew. Chem., Int. Ed. 43, 5888 (2004).
- Braun T., Pálos A.: TrAC, Trends Anal. Chem. 8, 158 (1989).
- Gee B., Brock W. H.: Ambix 38, 29 (1991).
- Dunsch L.: *Jöns Jacob Berzelius*. BSB Teubner, Leipzig 1986.
- Szabadváry F.: *History of Analytical Chemistry*. Pergamon Press, Oxford 1966.
- Steiner J.: Glass Sci. Technol. (Offenbach, Ger.) 74, 292 (2001).
- Faraday M.: *Chemical Manipulation*. Phillips, London 1827.
- Torrens H. S., v knize: *The Making of the Geological Society of London* (Lewis C. L. E., Knell S. J., ed.), str.129–144. Geological Society Publishing House, London 2009.
- Krätz O.: Chem. Unserer Zeit 6, 53 (1972).
- Conrad M.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 3645 (1910).
- Erlenmeyer E.: Z. Chem. Pharm. 3, 21 (1860).
- Veibel S.: J. Chem. Educ. 26, 459 (1949).
- Kjeldahl J.: Z. Anal. Chem. 22, 366 (1883).
- Schlenk W., Thal A.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 46, 2840 (1913).
- Tidwell T. T.: Angew. Chem., Int. Ed. 40, 331, (2001).
- Armstrong H. E.: J. Chem. Soc. 1928, 1066.
- Soulen R. J.: Phys. Today 49, 32 (1996).
- Dewar J.: Trans. R. Soc. Edinburgh 27, 167 (1876).
- Dewar J.: Proc. R. Inst. G. B. 14, 1 (1893).
- Petri R. J.: Centralbl. Bakteriol. Parasitenkd. 1, 279 (1887).
- Voswinkel P., v knize: *Neue Deutsche Biographie. 20. Band*, str. 263–264. Duncker & Humblot, Berlin 2001.
- Shama G.: Endeavour 43, 11 (2019).
- Landolt H.: Abh. Preuss. Akad. Wiss., Phys.-Math. Kl. 1910, 1.
- Gaspar V., Showalter K.: J. Am. Chem. Soc. 109, 4869 (1987).
- Oesper R. E.: J. Chem. Educ. 22, 158 (1945).
- Andrade Martins R.: Found. Chem. 21, 109 (2019).
- Jindra J.: *Dějiny elektrochemie v českých zemích 1882–1989*. Libri, Praha 2009.
- Heyrovský J., Zuman P.: *Úvod do praktické polarografie*. 2. vyd. Nakladatelství Československé akademie věd, Praha 1953.
- Heyrovský J., Kalousek M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 11, 464 (1939).
- Jindra J.: Chem. Listy 109, 574 (2015).
- Šerák L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 18, 439 (1953).
- Novák J. V. A.: Collect. Czech. Chem. Commun 12, 237 (1947).
- Thomas N., v knize: *Craft Treatises and Handbooks: The Dissemination of Technical Knowledge in the Middle Ages* (Córdoba R., ed.), str. 249–270. Brepols, Turnhout 2013.
- Bull C. H.: *The Tradition of Hermes Trismegistus*. Brill, Leyden 2018.

45. Friedrichs F.: *Das Glas im Chemischen Laboratorium*. 2. vyd. Springer, Berlin 1960.
46. Fresenius W.: *Z. Anal. Chem.* 61, 410 (1922).
47. Keck H.: US Pat. 4442572 (1984).
48. Davies A. G.: *Sci. Prog.* 95, 23 (2012).
49. Krell E.: *Handbook of Laboratory Distillation*. 2. vyd. Elsevier, Amsterdam 1982.
50. Landolt H.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 32, 1163 (1899).
51. Strunz F.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 38, 4239 (1905).
52. Plattner C. F.: *Die Probirkunst mit dem Löthrohre*. Barth, Leipzig 1847.
53. Plattner H., v knize: *Neue Deutsche Biographie*. 20. Band, str. 519. Duncker & Humblot, Berlin 2001.
54. Seibold I., Seibold, E.: *Int. J. Earth Sci.* 95, 1087 (2006).
55. Abich H.: *Poggendorff's Ann. Phys.* 23, 305 (1831).
56. Engel M. v knize: *Neue Deutsche Biographie*. 22. Band, str. 627–628. Duncker & Humblot, Berlin 2005.
57. Abderhalden E.: *Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. Erster Band*. Urban & Schwarzenberg, Berlin 1910.
58. Hanson H.: *Pharmazie* 6, 233 (1951).
59. Rammelsberg C.: *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 175, 1 (1866).
60. Nesměrák K.: *Chem. Listy* 107, 804 (2013).
61. Chalupa R., Nesměrák K.: *Monatsh. Chem.* 151, 1659 (2020).
62. Stähler A.: *Handbuch der Arbeitsmethoden in der anorganischen Chemie. Erster Band*. Veit, Leipzig 1913.
63. Gawalowski A.: *Z. Anal. Chem.* 14, 170 (1875).
64. *Österreichisches biographisches Lexikon 1815–1950*. 1. Band, str. 414. Akademie der Wissenschaften, Wien 1957.
65. Debré P.: *Louis Pasteur*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore 1996.
66. Anonym: *Oesterreichischer Bürger-Kalender* 2, 43 (1847).
67. Schuster J. C.: *Intelligenzblatt der österreichischen Literatur* 1818, 58.
68. Kleyn D. H., Lynch J. M., Barbano D. M., Bloom M. J., Mitchell M. W.: *J. AOAC Int.* 84, 1499 (2001).
69. Anonym: *Vierteljahresschr. Prakt. Pharm.* 5, 279 (1908).
70. Walter J.: *J. Prakt. Chem.* 32, 425 (1885).
71. Oesper R. E.: *J. Chem. Educ.* 4, 1357 (1927).
72. Mohr K.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* 86, 129 (1853).
73. Müller F.: *Abhandlungen zur Geschichte der mathematischen Wissenschaften mit Einschluss ihrer Anwendungen* 20, 3 (1905).
74. Schellbach K. H.: *Chem.-Ztg.* 9, 1515 (1885).
75. Bang I.: *Methoden zur Mikrobestimmung Einiger Blutbestandteile*. Bergmann, München 1916.
76. Schmidt V.: *Clin. Chem.* 32, 213 (1986).
77. Maizels M.: *Biogr. Mem. Fellows R. Soc.* 15, 69 (1969).
78. Conway E. J., Byrne A.: *Biochem. J.* 27, 419 (1933).
79. Deelstra H., Pétters M.: *Studium* 3, 226 (2008).
80. Pellet H.: *Bull. Soc. Fr. Photogr.* 25, 299 (1879).
81. Almy E. G., Griffin W. C., Wilcox C. S.: *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* 12, 392 (1940).
82. Lunge G., Rey H.: *Z. Angew. Chem.* 4, 165 (1891).
83. Berl E.: *J. Chem. Educ.* 16, 453 (1939).
84. Aynsley E. E., Campbell W. A.: *J. Chem. Educ.* 35, 347 (1958).
85. Kipp P. J.: *Tijdschrift voor Handel en Nijverheid* 1, 229 (1844).
86. Snelders H. A. M.: *Rev. Hist. Pharm. (Paris)*. 212, 3 (1972).
87. Campbell W. A.: *Chem. Ind.* 35, 1182 (1957).
88. Woulfe P.: *Philos. Trans. R. Soc. London* 57, 517 (1767).
89. Tomory L.: *Ann. Sci.* 66, 473 (2009).
90. Drechsel E.: *Z. Prakt. Chem.* 13, 479 (1876).
91. Tschirsch A.: *Leopoldina* 34, 43 (1898).
92. Volmer M.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 52, 804 (1919).
93. Knobloch E.: *"The Shoulders on Which we Stand": Wegbereiter der Wissenschaft: 125 Jahre Technische Universität Berlin*. Springer, Berlin 2004.
94. Potter P. (ed.): *Hippocrates. Volume VI*. Harvard University Press, Cambridge 1988.
95. Schultze D.: *J. English Philol.* 126, 429 (2008).
96. Allihn F.: *Neue Z. Rübenzucker-Industr.* 3, 230 (1879).
97. Gooch F. A.: *Chem. News J. Phys. Sci.* 37, 181 (1878).
98. van Name R. G.: *Biogr. Mem. (Natl. Acad. Sci. U. S. A.)* 15, 105 (1934).
99. Jensen W. B.: *J. Chem. Educ.* 83, 1283 (2006).
100. Noelting E.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 49, 1751 (1916).
101. Witt O. N.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 19, 918 (1886).
102. Witt O. N.: *Chem. Ind. (Berlin)* 22, 510 (1899).
103. Hirsch R.: *Z. Anal. Chem.* 27, 390 (1888).
104. Büchner E. W.: *Chem.-Ztg.* 12, 1277 (1888).
105. Stock J. T.: *J. Chem. Educ.* 69, 822 (1992).
106. Robinson R.: *Biogr. Mem. Fellows R. Soc.* 8, 609 (1953).
107. Friedrichs F.: *Z. Angew. Chem.* 21, 2319 (1908).
108. Forbes J. R.: *Short History of the Art of Distillation*. Brill, Leiden 1948.
109. Brock W. H.: *Justus von Liebig: The Chemical Gatekeeper*. Cambridge University Press, Cambridge 2002.
110. Allihn F.: *Z. Anal. Chem.* 25, 36 (1886).
111. Kraut K.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 4, 425 (1871).
112. Friedrichs F.: *Z. Angew. Chem.* 33, 157 (1920).
113. Ebert L.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 74, A1 (1941).
114. Friedrichs F.: *Z. Angew. Chem.* 23, 2425 (1910).
115. Anschütz R.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 69, A97 (1936).
116. Claisen L.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* 277, 162 (1893).
117. Pellogio P.: *Z. Anal. Chem.* 6, 396 (1867).
118. Kauffman G. B.: *J. Chem. Educ.* 59, 627 (1982).
119. Kauffman G. B.: *J. Chem. Educ.* 59, 745 (1982).
120. Straus F.: *Z. Angew. Chem.* 31, 117 (1918).
121. Thiele J.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 40, 996 (1907).
122. Haworth R. N.: *J. Chem. Soc.* 1930, C81.

123. Baker J. L.: *J. Chem. Soc.* 1942, 336.
124. Thorne L. T.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 16, 1327 (1883).
125. Raschig F.: AT81978 (1914).
126. Rosenheim A.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 62, A109 (1929).
127. Berl E.: *Chem. Fabrik* 5, 188 (1932).
128. Iser M.: *Helv. Chim. Acta* 29, 957 (1946).
129. Vigreux H.: *Bull. Société Chim. Fr. Ser. 4* 2, 855 (1908).
130. Widmer G.: *Helv. Chim. Acta* 7, 59 (1924).
131. Jensen W. B.: *J. Chem. Educ.* 84, 1913 (2007).
132. von Soxhlet F.: *Dingler's Polytech. J.* 232, 461 (1879).
133. Rommel O.: *Muench. Med. Wochenschr.* 73, 994 (1926).
134. Kutscher F., Steudel H.: *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 39, 473 (1903).
135. Walter H., v knize: *Neue Deutsche Biographie. 13. Band*, str. 347–348. Duncker & Humblot, Berlin 1982.
136. von Lippmann E. O.: *Abhandlungen und Vorträge zur Geschichte der Naturwissenschaften. 2. Band*, str. 185–200. Veit, Leipzig 1913.
137. Raggetti L., v knize: *Gendered Touch: Women, Men, and Knowledge-Making in Early Modern Europe* (Antonelli F., Romano A., Savoia P., eds.), str. 21–39. Brill, Leiden 2022.
138. Kohn M.: *J. Chem. Educ.* 27, 514 (1950).
139. Jensen W. B.: *J. Chem. Educ.* 82, 518 (2005).
140. Lockermann G.: *J. Chem. Educ.* 33, 20 (1956).
141. Bunsen R., Roscoe H.: *Ann. Phys.* 176, 43 (1857).
142. Lockermann G.: *Robert Wilhelm Bunsen: Lebensbild eines deutschen Naturforschers*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1949.
143. Teclu N.: *J. Prakt. Chem.* 45, 281 (1892).
144. Baiulescu G. E., Moldoveanu S., West T. S.: *Talanta* 30, 135 (1983).
145. Méker G.: *J. Phys. Theor. Appl.* 4, 348 (1905).
146. Jensen W. B.: *J. Chem. Educ.* 86, 1362 (2009).
147. Vogtherr M.: *Arch. Pharm. (Weinheim)* 11, 539 (1884).
148. Meinel C.: *Angew. Chem., Int. Ed.* 31, 1265 (1992).
149. Hershberg E. B.: *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* 8, 313 (1936).
150. Chalupa R., Nesměrāk K.: *Monatsh. Chem.* 152, 1045 (2021).
151. Schummer J., v knize: *Zwischen Faszination und Verteufelung: Chemie in der Gesellschaft*. (Weitze M.-D., Schummer J., Geelhaar T., eds.), str. 1–16. Springer, Berlin 2017.
152. Campos B.: *Chem. Eng. News* 94(38), 2 (2016). doi: 10.1021/cen-09438-editorial.

K. Nesměrāk^a and R. Chalupa^{b,c} (^aDepartment of Analytical Chemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague, ^bDepartment of Teaching and Didactics of Chemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague, ^cRCC Europe, Ltd, Prague): **Eponyms in Laboratory Equipment**

In the chemistry laboratory, we can find plenty of tools that bear the name of their creator. Such names are called eponyms. The article presents 72 of the most commonly used representatives of eponymic names in the laboratory technique. Their primary sources (where possible) and actual creators were identified by excerpting historical chemical literature including rare and not easily accessible items. The article shows that some eponymic names are not based on the name of the discoverer, but rather on the names of the manufacturers (e.g., Griffin beaker), the names of those who popularized the device (e.g., Liebig condenser), or who were associated with it because of their fame (e.g., Willstätter needle). Eponymic names in the laboratory technique are not only a legacy of the past and an important means of communication in contemporary chemistry, but they can also be used to communicate chemistry to students and lay people, using interesting stories hidden behind them.

Full text English translation is available in the on-line version.

Keywords: didactics of chemistry, history of science, history of chemistry, identity of chemists, laboratory

● Nesměrāk K., Chalupa R.: *Chem. Listy* 116, 719–729 (2022).

● <https://doi.org/10.54779/chl20220719>

NEJASNOSTI V PŘEDPÍSECH VĚNOVANÝCH BEZPEČNOSTI PŘI VĚDOMÉ PRÁCI S BIOLOGICKÝMI AGENS

HANA KUBÁTOVÁ

*Státní úřad pro jadernou bezpečnost, Odbor pro kontrolu nešíření zbraní hromadného ničení, oddělení pro kontrolu zákazu chemických a biologických zbraní, Senovážné nám. 9, 110 00 Praha 1
hana.kubatova@sujb.cz*

Došlo 12.7.22, přijato 7.11.22.

Klíčová slova: biologické agens, biosafety, biosecurity, (bio)kontejnment, posouzení rizik

• <https://doi.org/10.54779/chl20220730>

Obsah

1. Úvod
2. Biologické riziko, biosafety a biosecurity
3. Právní předpisy v oblasti biosafety
4. Technické normy zaměřené na oblast biosafety
5. Právní a technické normy v oblasti biosecurity
6. Další předpisy využitelné k řešení otázek biosafety a biosecurity
7. Závěr

1. Úvod

V České republice neustále narůstá počet laboratoří, ve kterých dochází k vědomé práci s biologickými agens (BA), resp. biologickými činiteli, jak jsou BA v právních předpisech často označována. Důvodem je skutečnost, že pracovní i studijní týmy stále častěji využívají BA k ověření výsledků vědeckého bádání. Na vhodných mikroorganismech se např. prověřuje schopnost navrženého makromolekulárního nosiče dopravit účinné antibiotikum na stanovené místo uvnitř bakteriální buňky, citlivost sestrojeného detekčního přístroje, případně navrženého detekčního či diagnostického kitu, stejně jako působení nano- a mikroplastů na mikrobiální složky ve vodách či půdě. Protože však ne každý pracovní tým má k dispozici zkušeného mikrobiologa a ne vždy je při řešení projektu čas vyčkávat, až bude mít specializované pracoviště čas, snaží se stále více chemiků, fyziků či technických specialistů o osvojení základů manipulace s BA. Úsilí těchto odborníků však velmi často naráží na nejasnosti v českých právních předpisech zaměřených na bezpečnost při vědomé práci s BA. Cílem předloženého referátu je stručně seznámit čtenáře s hlavními předpisy zaměřenými na řízení bio-

logického rizika a zejména je upozornit na rozpory mezi českým právem a právem evropským, technickými a dalšími normami, včetně předpisů doporučených mezinárodními organizacemi.

2. Biologické riziko, biosafety a biosecurity

Na pracovištích, kde se vědomě pracuje s BA, hroží zaměstnancům celá řada rizik. Vyplynají z manipulace s BA, chemickými látkami, se zdroji ionizujícího i neionizujícího záření, s ostrými předměty nebo s přístrojovým vybavením pracoviště, včetně elektrických zařízení. Zcela specifické postavení mezi nimi zaujímá riziko biologické (biological risk, biorisk), jehož zdrojem jsou nebezpečné vlastnosti BA, především patogenita a virulence, a velikost infekční dávky. Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) nebo Evropský výbor pro normalizaci (Comité Européen de Normalisation, CEN) vymezují biologické riziko jako kombinaci pravděpodobnosti výskytu určité (nežádoucí) události a závažnosti škod způsobených touto událostí v případě, že k ní dojde. Za událost jsou přitom považovány situace, které mohou vyústit v neúmyslnou expozici personálu, náhodné uvolnění BA do pracovního či životního prostředí^{1,2}, ztrátu, krádež, nesprávné použití, zneužití nebo neautorizovaný přístup k BA (cit.²). Hodnota biologického rizika závisí na mnoha faktorech, mezi které patří např. používané pracovní techniky a postupy, vybavení pracoviště, kompetence personálu, nebezpečné vlastnosti BA, velikost skupiny případných hostitelů, možnost endemického výskytu BA v populaci nebo vnímavost populace případných hostitelů¹. Faktory, které se vztahují k vybavení a provozu pracoviště a laboratornímu personálu, lze na základě důkladného posouzení rizika (risk assessment) ovlivnit. K samotnému řízení biologického rizika (risk management) jsou využívány dva vzájemně se doplňující principy, které jsou v anglické literatuře označovány pojmy biosafety a biosecurity^{1,2}.

Ani jeden z těchto pojmů však není jednoznačně definován. Proto je v současnosti akceptováno několik vymezení, která se liší v závislosti na vědní disciplíně, jež termín využívá (humánní lékařství, veterinární hygiena, potravinářství nebo ekologie), na jazykovém původu (angličtina, španělština, francouzština) a dokonce i na konkrétní zemi, ve které se termín používá^{3,4}. Pro účely tohoto článku je vhodné využít definice, které vycházejí z dokumentů WHO a Mezinárodní organizace pro normalizaci (International Organization for Standardization, ISO):

- biosafety představuje soubor pravidel, technologií a postupů, které jsou v laboratořích přijímány k zajištění (bio)kontejnmentu (k zamezení šíření BA),

k předcházení neúmyslné expozici BA (včetně agens geneticky modifikovaných) nebo jejich náhodnému uvolnění do okolního prostředí^{1,5,6},

- biosecurity označuje soubor personálních a organizačních bezpečnostních opatření a pravidel, jejichž cílem je zabránit neoprávněnému přístupu, ztrátě, krádeži, zneužití nebo záměrnému uvolnění BA (včetně agens geneticky modifikovaných) do prostředí⁷.

Velmi zjednodušeně lze tedy shrnout, že biosafety si klade za cíl ochranu osob před nebezpečnými BA, zatímco cílem biosecurity je ochrana BA před nebezpečnými lidmi⁸. S rozvojem nových technologií se pod biosecurity následně začala zahrnovat také opatření související se zveřejňováním výsledků výzkumu v oblasti přírodních věd, které by mohly být zneužity k výrobě biologických zbraní nebo bioterorismu (např. výsledky v oboru syntetické biologie nebo genové terapie)^{9,10}.

Do češtiny jsou uvedené výrazy nejčastěji překládány jako biologická bezpečnost (biosafety) a biologická ochrana (biosecurity)¹¹. Používání těchto spojení však může být velmi zavádějící. Jedním z důvodů je skutečnost, že slova bezpečnost a ochrana jsou v češtině často vnímána jako synonyma, druhým pak fakt, že se obě spojení využívají také ke zcela jiným účelům. Státní veterinární správa pod kontrolou biologické bezpečnosti rozumí ochranu zvířat před zavlečením a šířením nákazy¹², sousloví biologická ochrana se běžně používá ve vztahu k ochraně rostlin před škůdci za použití jejich přirozených nepřátel včetně endoparazitů¹³ nebo ochraně určitých lokalit za pomoci dravců¹⁴. Proto považují za vhodné používat oba termíny vždy bez překladu a v textu jasně vymežit, v jakém smyslu jsou používány.

3. Právní předpisy v oblasti biosafety

Evropská unie doposud nepřijala předpis, který by pro všechny členské státy jednotně stanovil požadavky v oblasti biosafety. Proto se národní předpisy v jednotlivých členských státech významně liší a danou problematiku řeší v nestejné šíři a do odlišné hloubky. Všechny jsou však odvozeny od dvou evropských právních aktů, a to Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2000/54/ES *o ochraně zaměstnanců před riziky spojenými s expozicí biologickým činitelům při práci* (směrnice 2000/54/ES) a Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/41/ES *o uzavřeném nakládání s geneticky modifikovanými mikroorganismy* (směrnice 2009/41/ES).

Směrnice 2000/54/ES definuje klíčové pojmy (BA, mikroorganismus a buněčná kultura), třídí BA do čtyř skupin podle úrovně rizika infekce a stanovuje minimální požadavky v oblasti bezpečnosti a ochrany zdraví při práci (BOZP) s BA. Klade důraz na důkladné posouzení biologického rizika, od kterého se následně odvíjejí přijímaná opatření nezbytná k zajištění BOZP. Do českého právního řádu byly požadavky stanovené směrnicí 2000/54/ES transponovány textem § 41 zákona č. 258/2000 Sb., *o ochraně veřejného zdraví*, resp. Nařízením vlády č. 361/2007 Sb., *kterým se stanoví podmínky ochrany*

zdraví při práci (NV č. 361/2007 Sb.).

Zcela analogicky definuje také směrnice 2009/41/ES základní terminologii (geneticky modifikovaný mikroorganismus, uzavřené nakládání, nehoda), klasifikuje činnosti prováděné v rámci uzavřeného nakládání do čtyř tříd a stanovuje minimální požadavky pro zajištění ochrany prostředí. I tato směrnice zdůrazňuje nutnost, aby přijímaná opatření vždy vycházela z důkladného posouzení biologického, resp. environmentálního rizika. Nároky na pracoviště vymezené ve směrnici 2009/41/ES byly do národního práva převedeny v textu zákona č. 78/2004 Sb., *o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty* (zákon o GMO), resp. jeho prováděcí vyhlášky č. 209/2004 Sb.

Ačkoli byly způsoby, prostřednictvím kterých mají být dosaženy cíle stanovené uvedenými směrnici, zapracovány do českého právního řádu, nelze výslednou podobu předpisů označit za optimální. Zásadní problém spočívá ve skutečnosti, že na rozdíl od evropských směrnic, ale také evropských norem, českých technických norem a celé řady právně nezávazných, ale všeobecně akceptovaných dokumentů^{1,2,6,15} nepracují NV č. 361/2007 Sb., zákon č. 78/2004 Sb., ani vyhláška č. 209/2004 Sb. s pojmem kontejnment a nerozlišují úrovně kontejnmentu. V českých právních předpisech tak nelze najít žádné vymezení ani v Česku běžně používané zkratky BSL (BioSafety Level)^{16–18}, která je ekvivalentem zkratk PCL (Physical Containment Level) nebo CL (Containment Level). Podle § 51 a § 52 NV č. 361/2007 Sb., resp. textu přílohy č. 7 k NV část B, by všechna opatření v oblasti BOZP při práci s BA měla být přijímána podle toho, do jaké skupiny rizika (stanovené na základě míry rizika infekce pro člověka) dané BA spadá (rozdělení BA do skupin řeší § 36 NV č. 361/2007 Sb., resp. příloha č. 7 část A). Toto pojetí uplatněné v českém právu ale jde zcela proti smyslu Článku 16 směrnice 2000/54/ES, který zdůrazňuje nutnost vymezení jednotlivých úrovní kontejnmentu. Příčinou uvedených nejasností v textu NV č. 361/2007 Sb. jsou jak nevhodný překlad, tak nepochopení a neznalost klíčových zásad biosafety.

Podobně jako při práci s nativními BA, by se při práci s geneticky modifikovanými BA měla opatření přijímaná podle zákona o GMO odvíjet od třídy rizika pro lidské zdraví a životní prostředí, do které bylo uzavřené nakládání s daným modifikovaným BA zařazeno. I v tomto případě tak díky neakceptování úrovní kontejnmentu nekorespondují požadavky stanovené českými právními předpisy s požadavky nastavenými českými technickými normami. České normy používají jako ekvivalent úrovní kontejnmentu úrovně technického zabezpečení (ÚTZ), viz níže.

Nevhodné a matoucí zapracování překladu směrnice 2000/54/ES je patrné zejména z obsahu § 51 a § 52 NV č. 361/2007 Sb. a z jejich odkazů na přílohu č. 7 k NV. Zatímco Příloha V směrnice 2000/54/ES obsahuje výčet obecných opatření kontejnmentu, která indikují úrovně kontejnmentu 2 až 4 a vztahují se na všechny typy laboratoří (diagnostické, výukové, výzkumné) a na místnosti pro laboratorní zvířata, jsou textem NV č. 361/2007 Sb. tato opatření přiřazena pouze zdravotnickým a veterinárním

zařízením (příloha č. 7 k NV, část B tabulka 1). Díky tomu pak mezi požadavky na prostor v laboratořích (příloha č. 7 část B tabulka 2) chybí např. důležité požadavky na vlastnosti povrchů (nepropustnost pro vodu, snadná omyvatelnost, odolnost vůči kyselinám, zásadám a dezinfekčním prostředkům), vybavení laboratoře vlastním přístrojovým vybavením nebo bezpečné uskladnění BA.

Přehlednost předpisů zaměřených do oblasti biosafety je významně limitována také skutečností, že obsah celkem 18 článků směrnice 2000/54/ES byl zapracován do pouze 5 paragrafů NV, přičemž se tyto paragrafy objevují na dvou, resp. třech místech textu NV (§ 36-38, § 51-52 a příloha č. 7). K tomu je třeba si uvědomit, že zcela obecné požadavky pro oblast BOZP dále stanovují především zákony č. 262/2006 Sb., *zákoník práce*, č. 309/2006 Sb., *kterým se upravují další požadavky bezpečnosti a ochrany zdraví při práci v pracovněprávních vztazích a o zajištění bezpečnosti a ochrany zdraví při činnosti nebo poskytování služeb mimo pracovněprávní vztahy*, a č. 258/2000 Sb., *o ochraně veřejného zdraví*, a jejich prováděcí předpisy (např. vyhláška č. 432/2007 Sb., *kterou se stanoví podmínky pro zařazování prací do kategorií, limitní hodnoty ukazatelů biologických expozičních testů, podmínky odběru biologického materiálu pro provádění biologických expozičních testů a náležitosti hlášení prací s azbestem a biologickými činiteli*, nebo NV č. 390/2021 Sb., *o bližších podmínkách poskytování osobních ochranných pracovních prostředků, mycích, čistících a dezinfekčních prostředků*). Uvedená rozříštění požadavků z oblasti biosafety tak může působit problémy s orientací v předpisech nejen řadovým zaměstnancům, ale i osobám odborně způsobilým k zajišťování úkolů v prevenci rizik v oblasti BOZP, které se doposud problematikou bezpečnosti při práci BA nezabývaly. Navíc je třeba si uvědomit, že existují BA, která neohrožují lidské zdraví (míra rizika infekce pro člověka podle NV č. 361/2007 Sb. je nízká), ale mohou ohrozit zdraví zvířat nebo rostlin.

Také zmíněné ostatní předpisy v oblasti BOZP s sebou mohou přinášet další nejasnosti. Podle § 41 zákona o ochraně veřejného zdraví musí každý zaměstnavatel, který na svém pracovišti hodlá pracovat s biologickým činitelem skupiny 2 až 4, tuto skutečnost nejméně 30 dnů před zahájením práce ohlásit příslušnému orgánu ochrany veřejného zdraví (nejčastěji krajská hygienická stanice). Součástí tohoto ohlášení musí na základě znění § 6 odst. 1 písm. f) vyhlášky č. 432/2003 Sb. být také *„havarijní plán, obsahující opatření k ochraně pracovníků před expozicí biologickým činitelům skupin 3 a 4, která může vzniknout v důsledku selhání ochranných opatření“*. Použití spojení „havarijní plán“ v textu vyhlášky je nevhodné a zavádějící. Důvodem je skutečnost, že ačkoliv vyhláška č. 432/2003 Sb. požaduje vytvoření havarijního plánu, nedefinuje, co se rozumí pod pojmem havárie, nestanovuje, v důsledku selhání kterých ochranných opatření dochází k havárii (selhání výhradně technických opatření nebo též selhání např. očkování) a nestanovuje ani požadavky na obsah havarijního plánu. Požadavek na vytvoření havarijního plánu nemá oporu ani v zákoně o ochraně veřejného zdraví, který též havárii nedefinuje a nestanovuje požadavky

na obsah havarijního plánu. Poněkud odlišná situace nastává při práci s geneticky modifikovanými BA, protože zákon o GMO definuje havárii (§ 21) i havarijní plán (§ 20) a jeho prováděcí vyhláška č. 209/2004 Sb. požadavky na obsah havarijního plánu (příloha 5 k vyhlášce). Zde je však nutné si uvědomit, že ne každé vylití geneticky modifikovaného BA lze považovat za havárii dle definice, a proto při něm není nutno postupovat podle havarijního plánu. Postup při vzniku takové mimořádné události, kterou není možno označit za havárii, neřeší ani požadavky stanovené zákonem o GMO na provozní řád pracoviště (příloha č. 4 k zákonu o GMO).

Zatímco tedy vyhláška č. 432/2003 Sb. požaduje vytvoření havarijního plánu, viz výše, stanovuje § 38 odst. 1 písm. g) NV č. 361/2007 Sb. požadavek *„vybavení pracoviště písemnou instrukcí obsahující postup při mimořádné události při manipulaci s biologickým činitelem a postup při práci s biologickým činitelem skupiny 4“*. Současně musí být zaměstnanec dle § 38 odst. 1 písm. i) NV č. 361/2007 Sb. informován o každé mimořádné události při manipulaci s biologickým činitelem. Text NV tedy operuje s mnohem příhodnějším pojmem „mimořádná událost“. Ani tento právní předpis však blíže nespecifikuje, co je za mimořádnou událost považováno, pro jaké typy mimořádných událostí je nezbytné mít písemný postup připraven a co vše by měl postup obsahovat (např. způsoby aplikace dekontaminačních činidel a postupy dekontaminace, pokyny týkající se ukončení činnosti prováděných v okamžiku mimořádné události na pracovišti, evakuační trasy, požadavky na koordinaci postupu s poskytovatelem zdravotní péče apod.).

Bezpečnost v případě vzniku mimořádné události při manipulaci s BA bude nesporně ovlivněna také schopností jednotlivých pracovníků včas a především správně na situaci reagovat. Podle směrnice 2000/54/ES by přípravu na mimořádné události měl zajišťovat pravidelný trénink, tedy vyvíjení činnosti, která vede k požadovanému kvalifikovanému chování (získání určitých dovedností, zkušeností a schopností). Otázkám souvisejícím s výcvikem zaměstnanců nejen v této oblasti je věnován Článek 9 směrnice. Do její české verze však bylo anglické spojení *„sufficient and appropriate training“* přeloženo jako *„dostatečné a vhodné školení“*, což ale nevystihuje požadované. Prosté předávání informací (školení) v souvislosti s prací s BA nevystihuje význam slova trénink. Směrnice v Článku 9 uvádí výčet oblastí, na které má být trénink zaměřen. Za zcela klíčové oblasti při práci s BA je považován výcvik související s:

- preventivními, resp. bezpečnostními opatřeními, která jsou přijímána za účelem předcházení expozice BA,
- nošením a používáním osobních ochranných pracovních prostředků a oděvů,
- postupy stanovenými pro případ vzniku mimořádné události (krok za krokem) a postupy zaměřenými na předcházení vzniku mimořádné události.

V textu NV č. 361/2007 Sb. není žádný požadavek na trénink nebo výcvik pracovníků uveden. Důvodem může být skutečnost, že povinnost zajistit zaměstnancům školení o právních a ostatních předpisech k zajištění BOZP stano-

vuje zaměstnavateli § 103 odst. 2 zákoníku práce. Praktický výcvik, který má být na základě textu článku 9 směrnice zpracován do národních právních předpisů, však nelze nahradit běžným školením BOZP požadovaným podle zákoníku práce.

4. Technické normy zaměřené na oblast biosafety

Pokud porovnáme termíny používané směrnici 2000/54/ES, je zřejmé, že korespondují s texty evropských norem, např. EN 1620:1996 (*Biotechnology - Large-scale process and production - Plant building according to the degree of hazard*) nebo EN 12128:1998 (*Biotechnology - Laboratories for research, development and analysis - Containment levels of microbiology laboratories, areas of risk, localities and physical safety requirements*), které vznikaly přibližně ve stejné době. Norma EN 12128 definuje (nebo se odkazuje na již dříve zavedené definice) pojmy *microorganism* (mikroorganismus), *physical containment* (technická bezpečnostní opatření), *physical containment level* (úroveň technického zabezpečení, ÚTZ) a *risk* (riziko). Do českých technických norem byl překladem norem evropských zaveden pojem ÚTZ, který bylo možno při transpozici směrnice 2000/54/ES zapracovat do textu

NV č. 361/2007 Sb. Jeho použitím by bylo dosaženo souladu mezi národními právními a ostatními normami v oblasti biosafety. Zpracovatelé textu NV č. 361/2007 Sb. však tuto možnost nevyužili.

Jednotlivé technické normy pokrývají nejen oblast konstrukce laboratorních nebo výrobních prostor, ale též vhodných pracovních postupů, postupů nakládání s odpady, nebo hledisek významných při posuzování účinnosti různého laboratorního či výrobního vybavení a zařízení, viz tab. I. Na rozdíl od právních předpisů lze v normách nalézt také hlavní zásady správné mikrobiologické praxe (včetně zásad laboratorní praxe v biotechnologické laboratoři, tedy zásad týkajících se vlastní práce s BA) pro jednotlivé úrovně kontejnmentu a stručný postup při řešení laboratorních nehod.

5. Právní a technické normy v oblasti biosecurity

Zatímco jsou problematice biosafety na evropské úrovni věnovány výše zmíněné směrnice, doposud nebyl vytvořen jednotný právní akt, který by shrnoval požadavky pro nastavení pravidel biosecurity. Přesto je k dispozici jeden evropský předpis, který se dotýká oblasti biosecurity. Je jím Nařízení evropského parlamentu a Rady (EU) č. 2021/821, kterým se zavádí režim Unie pro kontrolu

Tabulka I

Ilustrační výběr českých technických norem zařazených do podkategorie 8310 Biotechnologie

Označení normy	Zaměření	Název normy
ČSN EN 1619	Velkovýroba a výroba	Všeobecné požadavky na management a organizaci postupů pro konzervaci kmenů
ČSN EN 1620	Velkovýroba a výroba	Požadavky na konstrukci budov podle stupně rizikovitosti
ČSN EN 12307	Velkovýroba a výroba	Doporučení pro správnou praxi, postupy, výcvik pracovníků a dohled nad nimi
ČSN EN 12460	Velkovýroba a výroba	Pokyny pro výběr zařízení a jeho instalaci podle biologického rizika
ČSN EN 12461	Velkovýroba a výroba	Pokyny pro manipulaci, inaktivaci a zkoušení odpadu
ČSN EN 12128	Laboratoře pro výzkum, vývoj a analýzu	Stupně zabezpečení mikrobiologických laboratoří, zóny rizika, prostory a technické požadavky na bezpečnost
ČSN EN 12738	Laboratoře pro výzkum, vývoj a analýzu	Pokyny pro izolovaný chov zvířat naočkovaných mikroorganismy pro pokusné účely
ČSN EN 12740	Laboratoře pro výzkum, vývoj a analýzu	Pokyny pro nakládání s odpady, jejich zneškodňování a zkoušení
ČSN EN 12741	Laboratoře pro výzkum, vývoj a analýzu	Pokyny pro biotechnologické laboratorní postupy
ČSN EN 12297	Vybavení	Návody pro postupy zkoušení sterilizovatelnosti
ČSN EN 12298	Vybavení	Návod pro postupy zkoušení zabezpečení vůči úniku mikroorganismů
ČSN EN 13092	Zařízení	Směrnice pro odběr vzorků a inokulační postupy
ČSN EN 12347		Kritéria účinnosti parních sterilizátorů a autoklávů
ČSN EN 13095		Kritéria účinnosti systémů na odstraňování odpadních plynů
ČSN EN 12469		Kritéria účinnosti mikrobiologických bezpečnostních boxů

vývozu, zprostředkování, technické pomoci, tranzitu a přepravy zboží dvojího užití. Na jeho základě jsou BA uvedené v příloze I k nařízení (příloha I, kategorie 1, položky 1C351-4) řazena mezi položky dvojího užití (dual-use items) a při jejich vývozu mimo EU musí být dodrženy požadavky stanovené v nařízení. V českém právním řádu jsou nároky stanovené nařízením zapracovány do textu zákona č. 594/2004 Sb., jímž se provádí režim Evropských společenství pro kontrolu vývozu, přepravy, zprostředkování a tranzitu zboží dvojího užití.

Odpovědnost za nastavení předpisů v oblasti biosecurity tak spočívá na jednotlivých členských státech EU. Protože jsou všechny současně smluvními stranami Úmluvy o zákazu biologických zbraní (BWC)¹⁹, vyplývá pro ně z této úmluvy závazek přijmout právní předpisy nutné k zamezení vývoje, výroby, hromadění, získávání nebo držení BA, jakéhokoli původu či způsobu výroby, a to takových druhů a v takovém množství, které nejsou určeny k preventivním, ochranným nebo jiným mírovým účelům (závazek vyplývající z Článku IV BWC). Povinnosti vyplývající z textu BWC byly do českého právního řádu začleněny zákonem č. 281/2002 Sb., o některých opatřeních souvisejících se zákazem bakteriologických (biologických) a toxinových zbraní a o změně živnostenského zákona. Důraz je v oblasti biosecurity kladen především na zabezpečení přístupu k BA tak, aby se zamezilo ztrátě, zneužití a krádeži, a na personální bezpečnost (přístup k BA mají mít pouze pověřené osoby). Nevýhodou je, že se zákon č. 281/2002 Sb. vztahuje na omezenou skupinu BA, jejichž výčet je uveden v přílohách k vyhlášce č. 474/2002 Sb.

Také české technické normy řeší zejména fyzickou a personální bezpečnost (např. ČSN EN 12741 vyžaduje, aby byl biologický materiál držen, a to jak krátkodobě, tak dlouhodobě, na jasně označeném a bezpečném místě, které je přístupné pouze pověřeným osobám). Na základě uvedeného lze konstatovat, že řešení otázek biosecurity nepřináší zdaleka tolik rozporů, jako řešení problematiky biosafety. Přesto by zaměstnavatelé měli věnovat zvýšenou pozornost i dalším otázkám bezpečnosti personální (včetně prověření postgraduálních studentů, stážistů a návštěv na pracovišti) a také bezpečnosti informační (zejména dostupnosti informací o uložení BA a jejich zabezpečení a také potenciálně zneužitelnému obsahu publikovaných výsledků výzkumu).

6. Další předpisy využitelné k řešení otázek biosafety a biosecurity

Problematické bezpečné práce s BA je věnována celá řada dokumentů vydávaných mezinárodními organizacemi. Zde je však na místě upozornit, že všechny pracují s pojmem kontejnment, který není právními předpisy zaveden. Za dokument zásadního významu je po řadu let považován *Laboratory biosafety manual* připravený WHO. Jeho poslední, 4. vydání z roku 2020 však již (na rozdíl od všech předchozích vydání) nepracuje se striktním vymezením 4 úrovní kontejnmentu (BSL1-BSL4, resp. PCL1-PCL4).

Důvodem je předpoklad, že míra nastavení opatření k řízení rizik bude vždy stanovena na základě kvalitně a transparentně provedeného posouzení rizik (také směrnice 2000/54/ES požaduje v Článku III provedení posouzení rizik). Opatření, která musejí být v laboratořích při práci s BA přijata vždy (i tehdy, je-li riziko vyplývající z manipulace s BA minimální), tvoří základní požadavky (core requirements). Jedná se především o správnou mikrobiologickou praxi a způsoby práce, které jsou zde popsány. V případě, že z provedeného posouzení rizik vyplývá, že nelze akceptovat rizika, která vyplývají z práce s BA za využití pouze základních požadavků, je nezbytné přijmout zvýšená opatření k řízení rizik (heightened control measures). Pokud pak posouzení rizik naznačuje, že by manipulace s BA mohla znamenat vysoké riziko nejen pro zaměstnance, ale také pro společnost a životní prostředí (katastrofické důsledky expozice nebo uvolnění BA do životního prostředí), musí být na pracovišti zajištěna extrémně vysoká ochrana v podobě maximálních opatření k zajištění kontejnmentu (maximum containment measures)¹.

Pro výzkumná a univerzitní pracoviště, která nejsou akreditovaná a kde dochází k nakládání s BA pouze nárazově, případně jednorázově, lze pro účely řízení biologického rizika využít dokument CEN Workshop Agreement 15793 (CWA 15793) *Laboratory biorisk management*², který je výstupem z pracovního jednání CEN zaměřeného na problematiku biosafety a biosecurity. Přesto, že se jedná o dokument nenormativní povahy, poskytuje mechanismus, pomocí kterého mohou laboratoře nastavit požadavky v oblasti biosafety a biosecurity do standardizovaného stavu, který odpovídá výsledku odsouhlasenému CEN v otevřeném procesu. CWA 15793 umožňuje nastavit požadavky nezbytné ke kontrole a regulaci rizika spojeného s nakládáním s BA v laboratořích nejen ve vztahu k zaměstnancům, ale také společnosti a životnímu prostředí². Protože je CWA 15793 „dobrovolným standardem“, ke kterému se mohou přihlásit pracoviště, která nemají žádné zkušenosti s procedurou akreditace podle norem ISO, připravil CEN návod, jak aplikovat a implementovat jednotlivé nároky stanovené CWA 15793. Všechny potřebné instrukce jsou zapracovány do CEN Workshop Agreement 16393 (CWA 16393) *Laboratory biorisk management - Guidelines for the implementation of CWA 15793:2008* (cit.²⁰). Tento dokument neformuluje žádné nové požadavky, jeho jediným cílem je zajistit co nejsnazší a nejplynulejší realizaci CWA 15793. CWA 16393 proto vysvětluje jednotlivé nároky nastavené CWA 15793 a uvádí možné cesty k dosažení požadovaného záměru²⁰.

7. Závěr

Z předloženého přehledu právních a technických norem orientovaných na problematiku biosafety a biosecurity vyplývá, že zájemci o práci s BA mohou narazit na nejasnosti především v oblasti biosafety. Tyto nejasnosti jsou primárně způsobeny nepřesným překladem a současně nevhodným způsobem transponování textu směrnice

2000/54/ES do českého právního systému, zejména do NV č. 361/2007 Sb. Díky tomu plně nekorespondují nároky, které klade na jednotlivá pracoviště znění NV č. 361/2007 Sb., s požadavky vyplývajícími z českých technických norem. Uvedená skutečnost je velmi problematická proto, že v případech, kdy technické normy upravují otázky týkající se ochrany života a zdraví, jsou na základě znění § 349 odst. 1 zákoníku práce řazeny (spolu s širokou skupinou předpisů hygienických a protiepidemických, stavebních, dopravních nebo předpisů o zacházení s hořlavinami, výbušninami, zbraněmi, radioaktivními látkami, chemickými látkami a chemickými přípravky) mezi právní a ostatní předpisy k zajištění BOZP. Na základě uvedeného ustanovení zákoníku práce by tedy pracoviště, kde se pracuje s BA, mělo v oblasti BOZP splňovat jak požadavky právních předpisů (NV č. 361/2007 Sb.), tak ostatních předpisů (technické normy).

Seznam zkratk

BA	biologické agens
BOZP	bezpečnost a ochrana zdraví při práci
BSL	biosafety level
BWC	Úmluva o zákazu biologických zbraní [plný název Úmluva o zákazu vývoje, výroby a hromadění zásob bakteriologických (biologických) a toxinových zbraní a o jejich zničení]
CEN	Evropský výbor pro normalizaci
NV	nařízení vlády
PCL	physical containment level
ÚTZ	úroveň technického zabezpečení
WHO	Světová zdravotnická organizace

LITERATURA

1. WHO: *Laboratory Biosafety Manual*, 4. vyd. World Health Organisation, Ženeva 2020.
2. CEN: *Laboratory biorisk management*. CEN Workshop Agreement. Ref. No.: CWA 15793:2011/D/E/F. European Committee for Standardization, Brusel 2011.
3. Sunshine Project: *Biosafety, Biosecurity and Biological Weapons. Background Paper on three agreements on Biotechnology, Health, and the Environment, and their Potential Contribution to Biological Weapons Control*. (2003).
4. Beekman D. S. A., Rüdelsheim P.: *Front. Bioeng. Biotechnol.* 8, 650 (2020).
5. WHO: *Biorisk management: Laboratory biosecurity guidance*. WHO reference number: WHO/CDS/EPR/2006.6. World Health Organisation, Ženeva 2006.
6. WHO: *Responsible life sciences research for global health security. A guidance document*. WHO reference number: WHO/HSE/GAR/BDP/2010.2. World Health Organisation, Ženeva 2010.
7. ISO 35001:2019: *Biorisk management for laboratories and other related organisations*.
8. Salerno R. M., Estes D. P., v knize: *Encyclopedia of Bioterrorism Defense* (Pilch R. F., Zilinkas R. A., ed.), str. 57. John Wiley, New York 2005.
9. Koblentz G. D.: *Int. Secur.* 34, 96 (2010).
10. Oeschger F., Jenal U.: *Swiss Academies Reports* 12 (2017).
11. Evropská komise: *Zelená kniha o biologické připravenosti*. KOM/2007/0399 v konečném znění. EUR-Lex (2007).
12. SVS: *Kontrola biologické bezpečnosti v chovu hospodářských zvířat* (leták pro chovatele). Státní veterinární správa, Praha 2016. <https://www.svs.cz/zdravi-zvirat/dozorova-cinnost-informace-pro-chovatele/kontrola-biologicke-bezpecnosti/>, staženo 10. 05. 2022.
13. Kreuter M.-L.: *Biologická ochrana rostlin: přirozená obrana proti škůdcům a chorobám*. Rebo Productions, Čestlice 2002.
14. Šírová T.: https://www.idnes.cz/technet/technika/letistni-ochrana-sokolnici.A120828_155833_tec_tech_nika_sit, staženo 10. 05. 2022.
15. OIE v knize *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2021*, kap. 1.1.4., World Organisation for Animal Health, Paříž 2021.
16. SZÚ: http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Coronavirus/Lab_vysetrovani/Pozadavky_na_laboratore_testovani_nCoV_16032020.pdf, staženo 10. 05. 2022.
17. Šiška M.: <https://www.czdefence.cz/clanek/techoninse-pripravuje-na-nakup-zivotne-dulezitych-pristroju>, staženo 10. 05. 2022.
18. Fakultní nemocnice Bulovka: <https://bulovka.cz/uploads/2022/02/02/452306923e.pdf>, staženo 10. 05. 2022.
19. Fakultní nemocnice Bulovka: <https://www.un.org/disarmament/biological-weapons/about/membership-and-regional-groups>, staženo 07. 11. 2022.
20. CEN. 2012. *Laboratory biorisk management - Guidelines for the implementation of CWA 15793:2008*. European Committee for Standardization, Brusel 2012.

H. Kubátová (State Office for Nuclear Safety, Non-Proliferation Department, Chemical and Biological Weapons Prohibition Division): Ambiguities in Regulations Aimed at Safety in Intentional Work with Biological Agents

The Czech Republic, like other member states of the European Union, has implemented Directive 2000/54/EC. However, the resulting form of the transposition does not fully correspond to the requirements set out in the directive. Above all, the omission of the terms *containment* and *physical containment level*, which are used not only in the directive, but also in the text of technical standards, is very problematic. As a result of the absence of the mentioned terms, it is very difficult for many employees to orient themselves in the Czech legal regulations focused

on safety and health protection when working with biological agents. The article summarizes the requirements set by Czech regulations and compares them with the requirements of the Directive 2000/54/EC and technical standards. At the same time, it offers the reader a selection of the main regulations of a non-normative nature that have been created by international organizations (World health organization and European Committee for Standardization) in order to manage biological risk in the workplace.

Keywords: biological agent, biosafety, biosecurity, (bio) containment, risk assessment

- Kubátová H.: Chem. Listy 116, 730–736 (2022).
- <https://doi.org/10.54779/chl20220730>

VÝZNAM A KONTROLA NUKLEAČNÍHO PROCESU PRO KRYSTALIZACI FARMACEUTICKÝCH SUBSTANCÍ

ROMAN GABRIEL^a, ADÉLA BENÝŠEK
BÁRTOVÁ^{a,b}, DAMIR ŠAHNIČ^c a BOHUMIL
KRATOCHVÍL^d

^aTeva Czech Industries s.r.o., Výzkum a vývoj, Ostravská 29, 747 70 Opava, ^bKatedra fyzikální chemie, Univerzita Palackého v Olomouci, 17. listopadu 12, 771 46 Olomouc, ^cPLIVA Chorvatsko s.r.o. (člen skupiny TEVA), API Výzkum a vývoj, Prilaz baruna Filipovića 25, 10000, Záhřeb, Chorvatsko, ^dÚstav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6

Roman.Gabriel@tevapharm.cz,
Adela.Bartova@tevapharm.cz

Došlo 23.9.22, přijato 7.11.22.

Klíčová slova: krystalizace farmaceutických substancí, kontrola nukleačního a krystalizačního procesu, očkovaná krystalizace, sonokrystalizace, technika FBRM, systém Blaze

• <https://doi.org/10.54779/chl20220737>

Obsah

1. Úvod
2. Proces nukleace
 - 2.1. Dvoukrokový nukleační model
3. Kontrola krystalizačního procesu ve farmacii
 - 3.1. Očkovaná krystalizace
 - 3.2. Sonokrystalizace
4. Monitorování nukleačního a krystalizačního procesu
 - 4.1. Technika FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement)
 - 4.2. Systém Blaze

1. Úvod

Krystalizace ve farmaceutické výrobě je velmi široké a intenzivně studované téma, protože většina vyráběných API (Active Pharmaceutical Ingredient) jsou krystalické fáze. Každoročně je pokrok v tomto oboru popsán řadou metodických a komerčních publikací, případových studií a monografií. Z poslední doby lze uvést např. práce^{1–3}. V Chemických listech bylo toto téma naposledy zmíněno před 15 léty⁴, a proto jsme se rozhodli pro aktualizaci.

Z technologického hlediska je krystalizace velmi účinný separační a purifikační proces. Ve farmacii se pou-

žívá především krystalizace z roztoku, zřídka krystalizace z taveniny. Z fyzikálně-chemického hlediska můžeme krystalizaci považovat za solidifikační proces fázové transformace s následným vznikem krystalické fáze z prekurzorů ve fázi kapalné. Sledovanými parametry jakosti u finálního materiálu jsou: výtěžek, chemická a fázová (zejména polymorfní) čistota, distribuce velikostí částic a jejich rozměrová stejnorodost, krystalový tvar (morfologie), kvalita povrchu (drsnost, pórovitost), povrchová energie, tokové vlastnosti, mechanické vlastnosti (tvrdost, plasticita, elasticita), obsah zbytkových rozpouštědel, a v neposlední řadě ekonomické a ekologické aspekty. Podstatné je, že sledované parametry jakosti ovlivňuje velké množství procesních parametrů (tab. I) a navíc, že při krystalizaci určité API nemají všechny procesní parametry stejnou váhu, protože každá API se chová odlišně. Krystalizace produktu „na míru“ vyžaduje kontrolu všech těchto a možná ještě dalších (na začátku neznámých?) parametrů pro optimální výsledek. Dodržení projektovaných parametrů u krystalované API ovlivňuje jak řízení a energetickou náročnost navazujících postupů (filtraci, sušení a mletí), tak v konečném důsledku i rozhodující parametry finální lékové formy (bioekvivalenci a stabilitu). Přetrvávajícím problémem krystalizace ve farmaceutickém průmyslu je hrozba polymorfních transformací v krystalizujícím médiu a vznik nežádoucích polymorfů (fyzikálních nečistot).

Základní pojmy pro krystalizační proces zavedl Ostwald⁵, od něho pochází popis role přesycení roztoku při kontrole nukleace, koncept metastabilní zóny a zákon stavů, který popisuje vznik různých polymorfů v krystalizujícím polymorfním systému. Na práci Ostwalda navá-

Tabulka I

Procesní parametry krystalizace, které ovlivňují vlastnosti finálního produktu

Procesní parametry	
Teplota a tlak v roztoku	Doba stání produktu v matečném roztoku
Rychlost ochlazení nebo odpařování roztoku	Intenzita míchání roztoku
Stupeň přesycení roztoku a rychlost jeho dosažení	Koncentrační a teplotní gradienty
Rozpouštědlo, resp. směs rozpouštědel	Mechanické, ultrazvukové, mikrovlnné, laserové a jiné rázy,
Obsah vody v rozpouštědle	pH roztoku
Přítomnost nečistot, resp. aditiv v roztoku	Očkovací materiál a jeho kvalita
Výběr antisolventu	Vliv operátora technologie

zal Volmer⁶, který vytvořil kinetickou teorii popisující vztah mezi přesycením roztoku, mezifázovým napětím a rychlostí nukleace a stál tak u zrodu klasické nukleační teorie (Classical Nucleation Theory, CNT), kompletně popsané např. v novodobé práci Karthiky a spol.⁷

Nukleace je počátek zrodu krystalické fáze z roztoku. Jedná se o stochastický proces a současnou výzvou je pochopit nukleaci na molekulární úrovni. Podle teorie CNT je nukleace vyvolána termálními fluktuacemi a následnými agregacemi stavebního materiálu na atomové úrovni v přesyceném roztoku. Původní stav tepelné rovnováhy se přesycením stává metastabilním. Na způsobu, jakým nukleace proběhne, závisí fyzikálně-chemické vlastnosti výsledného krystalického materiálu. Nukleace vede k tvorbě zárodků kritické velikosti (nukleí), jejichž velikost se pohybuje řádově mezi 10^{-10} – 10^{-9} m (10–1000 molekul, tzv. prekurzory) a doba jejich vzniku může být od zlomků sekundy (např. při krystalizaci srážením antisolventem) až po dny (volná neboli termodynamicky řízená krystalizace). Překotné nukleace (tzv. kineticky řízený proces, i 10^{-13} s) jsou časově srovnatelné s vibračními frekvencemi atomů, a proto jsou náročné na studium. Struktura nuklea a jeho schopnost dorůst do krystalu je dlouhodobě studována různými analytickými technikami, protože toto poznání je pro řízenou krystalizaci naprosto zásadní. Metodický pokrok v této oblasti je naprosto zřejmý. Jsou používány metody rozptylu RTG záření (ultrasmall angle, small angle, wide angle), mikroskopie skenovací sondou (SPM) a laserové techniky, např. FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement). Tyto techniky zachycují spíše růst krystalů, tedy stav, kdy je již krystalová struktura vytvořena. Relativně novou technikou je systém firmy BlazeMetrics, která získává data jednou sondou *in-situ* pro současné měření mikroskopie s vysokým dynamickým rozsahem a Ramanovou spektroskopií v reálném čase.

Ukazuje se, že co nejpřesnější popis procesu nukleace a pochopení jeho důsledků vede k cílenému řízení krystalizace, a to je cílem dokonale zvládnuté technologie.

2. Proces nukleace

Teorie CNT byla vytvořena na základě studia krystalizace jednoduchých anorganických látek z roztoku, kovů

z tavenin a keramiky v pevné fázi. Mullin⁸ dělí nukleační proces následovně:

- nukleace primární homogenní,
- nukleace primární heterogenní,
- nukleace sekundární.

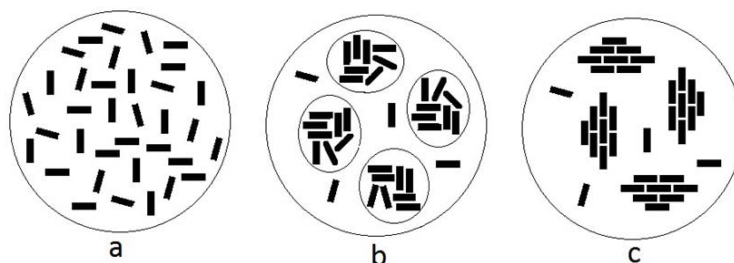
Výchozím předpokladem je vznik kulovitěho nuklea kritické velikosti r^* , po překonání homogenní nukleační bariéry ΔG^*_{homo} (blíže viz⁴). Mechanismus primární homogenní nukleace je ovšem idealizací procesu, kdy předpokládáme, že cizí povrchy v něm nehrají žádnou roli. To však nerespektuje realitu krystalizace v praxi, která je omezena stěnami krystalizátoru, míchadlem, prachovými částicemi atd. Uvádí se⁹, že primární nukleace se uplatní pouze do objemu 100 μl roztoku. Blíže realitě je proto primární nukleace heterogenní, která přednostně probíhá na cizím povrchu (tj. energeticky výhodném místě, tzv. aktivním centru, kde je větší pravděpodobnost vzniku nuklea), a tak může vznikat i při nižších přesyceních roztoku než nukleace homogenní. Pro nukleační bariéry platí totiž $\Delta G^*_{\text{homo}} > \Delta G^*_{\text{hetero}}$. Příkladem primární heterogenní nukleace je krystalizace pomocí antisolventu. V tomto případě lze rychlostí přidávání antisolventu do roztoku řídit distribuci velikosti částic krystalizující fáze, resp. výsledného produktu.

Sekundární nukleace je proces, ke kterému dochází po primární heterogenní nukleaci, kdy vznikající nuklea do sebe naráží navzájem nebo do stěn krystalizátoru či míchadla a vzniklé úlomky působí jako iniciační materiál pro další vývin krystalického materiálu. Tento proces můžeme nazvat jako nezáměrné očkování. Naproti tomu záměrná očkovaná krystalizace je postup, který se používá např. při cílené krystalizaci vybraného polymorfu, pokud krystalovaná API vykazuje polymorfni chování.

2.1. Dvoukroková nukleační model

Postupem času se ukázalo, že model CNT nevyhovuje pro popis nukleace u všech kategorií chemických sloučenin. Hlavními omezeními modelu CNT je, že předpokládáme ideálně kulovitý tvar nuklea, zatímco jeho povrch popisujeme jako rovinný se zanedbáním závislosti povrchového napětí na zakřivení.

Na základě studia krystalizace bílkovin byl Vekilovem¹⁰ formulován dvoukrokový (two-step, 2S) nukleační



Obr. 1. Dvoukroková nukleace. a) roztok před nukleací; b) 1. krok nukleace: vytváření kapalných oblastí („krůpějí“) s velkým přesycením; c) 2. krok nukleace: strukturalizace „krůpějí“ do vnitřně uspořádaných nukleí

model tak, aby byla vysvětlena pozorovaná nukleační rychlost. Podle dvoukrokového nukleačního modelu se nejdříve molekuly rozpuštěné látky rychle shlukují do metastabilních klastrů (agregátů) o velikosti stovek nanometrů. Tyto metastabilní agregáty jsou suspendované oblasti vysoce přesyceného roztoku neboli husté kapaliny (pro tyto oblasti lze v češtině použít přiléhavý termín „krůpěje“). Ve druhém kroku se „krůpěje“ reorganizují do uspořádaných struktur – nukleí (obr. 1). Tento druhý krok je řídicím dějem celého procesu a jeho rychlost zřejmě roste s velikostí molekuly. Galkin a spol.¹¹ monitorovali separaci kapalina–kapalina a nukleaci roztoku hemoglobinu mikroskopem v módu diferenčně interferenčního kontrastního zobrazení. Pozorovali vznik husté kapalné fáze při vysoké koncentraci hemoglobinu, ve které došlo k nukleaci polymeru deoxyhemoglobinu S. Dřívější experimentální studie, jako např. dynamický a statický rozptyl světla¹², diferenční skenovací kalorimetrie¹³ a nízkohúhlový RTG rozptyl^{14,15} potvrdily, že dvoukrokovou nukleaci dochází nejenom k nukleaci bílkovin, ale i koloidních částic a hlavně malých organických molekul (farmaceutik). Dvoukrokový nukleační model byl potvrzen i počítačovou simulací¹⁶ a především byla korelována rychlost nukleace s rychlostí krystalizace a šířkou metastabilní zóny pro velkoobjemové krystalizátory v průmyslu¹⁷. Rychlost nukleace je definovaná jako počet nukleí vytvořených za jednotku času v jednotce objemu.

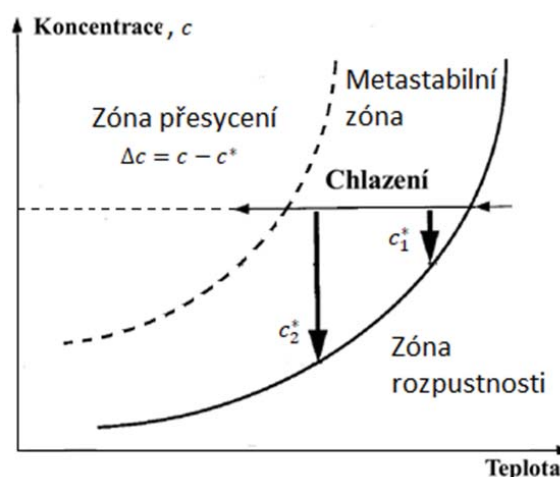
3. Kontrola krystalizačního procesu ve farmacii

Krystalizace je dvoustupňový proces, kdy po nukleaci obvykle následuje růst krystalů. Tyto dva kroky však mohou probíhat i paralelně a který dominuje¹⁸, závisí na přesycení roztoku. Nukleace dominuje, když přesycení roztoku je blízko nebo větší než horní limit metastabilní zóny (vysoké přesycení). Růst krystalů naopak dominuje při nízkém přesycení. To proto, že při nukleaci je kinetika funkcí přesycení Δc^n , kde c je koncentrace a $n = 3-6$ (při krystalizaci je $n = 1$). To znamená, že nukleace závisí na přesycení výrazněji než růst krystalů.

Proces, kde dominuje nukleační krok (kineticky řízená krystalizace) bývá uplatňován tam, kde je zapotřebí připravit jemnější částice. Materiál získaný při dominujícím kroku růstu krystalů se nazývá termodynamicky řízená krystalizace. Krystaly získané termodynamicky řízenou krystalizací vykazují úzkou distribuci velikosti částic, nižší povrchovou plochu, dobrou sypanou hmotnost a dobře se suší.

Základní hnací silou krystalizace je přesycení roztoku, které je definováno jako rozdíl (Δc) aktuální koncentrace v čase (c) a koncentrace rovnovážné (c^*) (obr. 2), a vzniká následujícími způsoby:

- chlazením,
 - přidávkem antisolventu,
 - odpařováním rozpouštědla,
 - reakční krystalizací,
 - kombinací dvou (případně tří) výše uvedených metod.
- Po dosažení přesycení může ovšem dojít



Obr. 2. Graf závislosti koncentrace roztoku na teplotě. Přesycení roztoku, je definováno jako rozdíl (Δc) koncentrace aktuální (c) a koncentrace rovnovážné (c^*). Rozdíl $c-c_1^*$ představuje malé přesycení (vznik „termodynamického“ krystalu), rozdíl $c-c_2^*$ představuje velké přesycení (vznik „kinetického“ krystalu)

k nekontrolované nukleaci (primární heterogenní), a tím i k potlačení růstu krystalů. Výsledkem potom bývají malé částice mnohdy pospojované do aglomerátů, které zachycují matečné louhy se zbytkovým rozpouštědlem a nečistoty ve vzniklém materiálu. Tak dochází k redukci efektivního povrchu krystalů, což snižuje rychlost filtrace a prodlužuje dobu sušení (downstream processing). V neposlední řadě může dojít i k tomu, že získaný materiál je amorfní nebo olejovitě fáze (oiling out).

Velmi slibnou technikou pro řízenou krystalizaci je využití upravených povrchů jako heteronukleantů. Heteronukleanty nutí proces krystalizace probíhat nekonvenčními cestami s cílem optimalizovat technologii a výsledné vlastnosti produktu. Např. Eral a spol.¹⁹ studovali biokompatibilní alginátové hydrogely jako heteronukleanty pro řízení krystalizace a současně jako nosiče hydrofobních a hydrofilních API.

3.1. Očkovaná krystalizace

Nejnámější a nejpoužívanější metodou kontroly krystalizačního procesu je záměrná sekundární nukleace neboli očkovaná krystalizace. Jde o proces záměrného vnesení krystalků – oček (*de facto* nukleí) vyráběné API do krystalizačního roztoku. Alternativní metodou je vnesení určitého množství energie (ultrazvuku) do roztoku (metoda sonokrystalizace). V obou případech je cílem od počátku kontrolovat nukleační proces a zabránit jeho nekontrolovatelnému průběhu.

Při očkované krystalizaci je nezbytné znát parametry očkovacího materiálu (distribuci velikosti částic, polymorfni formu, povrchovou energii), dále techniku očkování (práškový materiál nebo očkování v suspenzi) a průběh

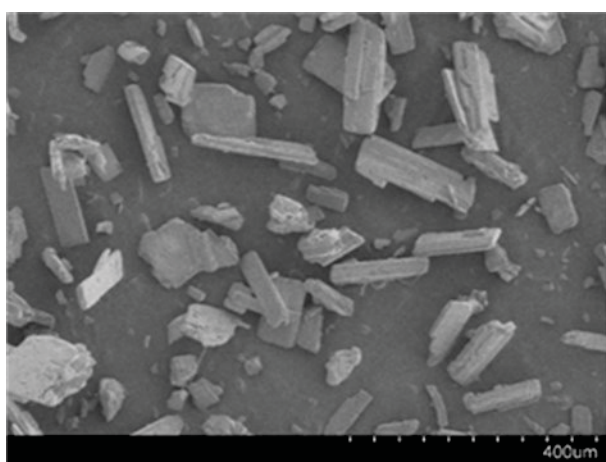
krystalizace po očkování (typ a délku chladicí teplotní rampy)²⁰. Rovněž je třeba brát ohled na teplotu roztoku, při které je vnášen očkovací materiál. Očkování blízko křivky rozpustnosti je prováděno při nízkém přesycení (do cca 1/3 šířky metastabilní zóny, viz obr. 2, zde vyjádřeno jako $\Delta c = c - c_1^*$). V této oblasti dochází k malé sekundární nukleaci, růst krystalů je pomalý a výsledkem jsou velké krystaly²¹ (viz obr. 3 vlevo). Očkování blízko křivky přesycení je prováděno při velkém přesycení, vyjádřeno jako $\Delta c = c - c_2^*$ (obr. 2), růst krystalů je rychlý a výsledkem jsou malé krystaly (obr. 3 vpravo).

Množství očkovacího materiálu vnášeného do roztoku s krystalizující látkou se může velmi lišit a opět závisí na důvodu očkování a může být rozděleno následovně:

- špetka, toto množství se přidává hlavně z důvodu, abychom se vyhnuli nežádoucím fázím (např. olejové fázi) a nekontrolované nukleaci. Používá se především v laboratoři, při přenosu do výroby nebývá účinné.
- malé množství (< 1 % hmotnosti produktu), nukleace je kontrolována více než v předchozím případě, většinou ale dominuje nukleační krok nad růstem krystalů, dochází k bimodální (dvouvrcholové) distribuci velikosti částic.
- velké množství (5–10 % hmotnosti produktu), toto množství již zaručuje ve většině případů růst krystalů, je zabráněno bimodální distribuci a sekundární nukleaci.
- masivní množství (> 10 % hmotnosti produktu), toto množství spolehlivě zaručí růst krystalů.

I když jako očkovací materiál lze použít produkt vyrobený v předchozí šarži, velmi pravděpodobně se šarže budou lišit velikostí distribuce částic a ve specifickém povrchu (obr. 4, tab. II).

Pokud produkt vykazuje polymorfni chování, je nutné provést analýzu polymorfni čistoty. Kromě toho je třeba vzít v úvahu tendenci některých roztoků nekrytalovat a vytvářet olejovitou fázi.



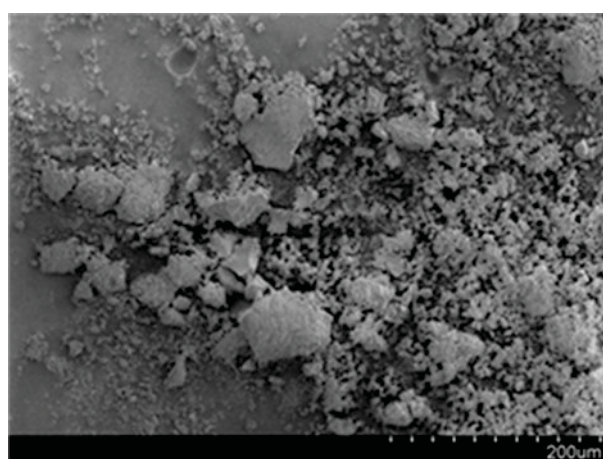
3.2. Sonokrystalizace

Jak již bylo zmíněno, další možností, jak kontrolovat nukleaci, je kontrolované vnesení ultrazvukové energie do přesyceného roztoku neboli sonokrystalizace. Sonokrystalizace využívá energie ultrazvuku o frekvenci vyšší než 20 kHz a jevu zvaného kavitace²². Kavitace je definována jako vznik, růst a kolaps bublin (dutin) v sonifikované kapalině. Při krystalizačních experimentech se používají ultrazvuková zařízení s frekvencí 20–100 kHz (při vyšších frekvencích by mohlo dojít k tzv. kavitační bariéře). Kavitační bariéra je jev, při kterém cyklus komprese a dekomprese způsobený ultrazvukovými vlnami je tak krátký, že molekuly v kapalině nemohou být odseparovány a vytvořit bubliny, čímž je zabráněno efektu kavitace²³. Aplikace ultrazvuku má pozitivní efekt na nukleační rychlost, šířku metastabilní zóny, zabraňuje vzniku fází olejovité a amorfni. Vhodně nastavenými vstupními parametry vstupujícího ultrazvuku (výkon, amplituda vlnění) lze připravit žádanou distribuci velikosti částic a povrchové vlastnosti krystalů. Rovněž je možné použít sonokrystalizaci pro tzv.

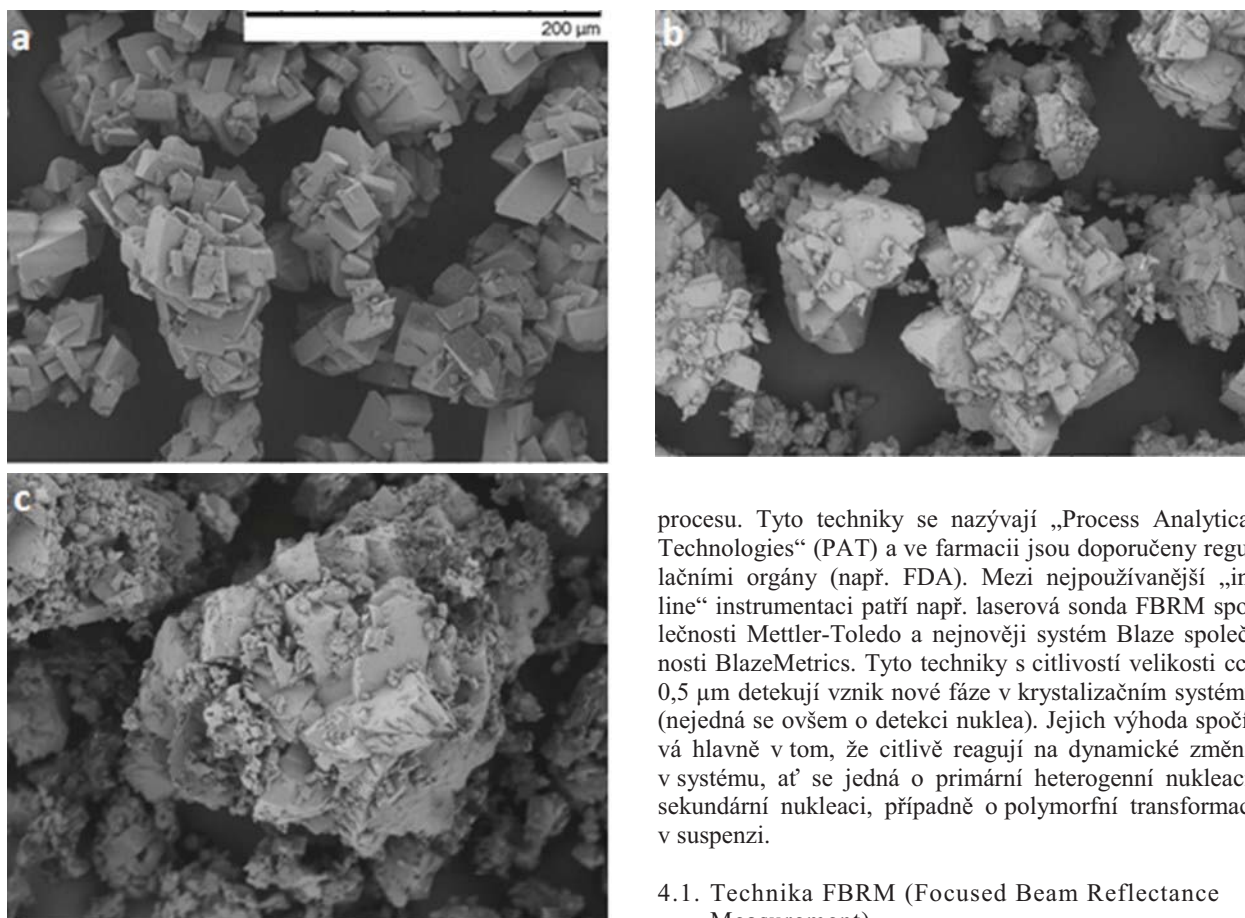
Tabulka II

Vliv očkovacího materiálu na finální krystalický produkt. Hodnocené parametry: distribuce velikosti částic – PSD_{D90}, kde D90 odpovídá 90% částic, které jsou menší než zmíněná hodnota; specifická plocha povrchu – SSA a výtěžek

Exp.	PSD _{D90} [μm]	SSA [m ² /g]	Výtěžek [%]
1	42	1,7	90
2	88	1,0	82
3	102	0,75	70



Obr. 3. Vlevo: SEM snímek materiálu nazývaného „termodynamický krystal“, získaný při relativním přesycení $\Delta c = 2$. Vpravo: SEM snímek materiálu nazývaného „kinetický krystal“, získaný při relativním přesycení $\Delta c = 20$



Obr. 4. SEM snímky krystalických API monitorující vliv očkovacího materiálu na finální krystal. a) API očkovaná síťovaným materiálem, parametr D90 = 42 μm ; b) API očkovaná materiálem na obr. a), parametr D90 = 88 μm ; c) API očkovaná materiálem na obr. b), parametr D90 = 102 μm

„sonomilling“ – tj. redukcí velikosti částic bez nutnosti jejich izolace. Přitom se pomocí ultrazvukového generátoru do krystalovaného systému zavádí energie o intenzitě 10–100 W (optimálně v rozmezí 20–80 W). Ultrazvukové vlnění je možné zavádět do systému buď kontinuálně, nebo pulzně. Variací intenzity zaváděného vlnění a pomocí chladicí teplotní rampy je možné připravit různé typy krystalického materiálu (obr. 5). V tab. III jsou uvedeny tři stejné krystalizační experimenty, které se liší pouze intenzitou zaváděného vlnění. Z obr. 5 a z tab. III je zřejmý vliv intenzity vlnění na design finálního krystalického materiálu.

4. Monitorování nukleačního a krystalizačního procesu

Pokrok v „in-line“ měřicích technikách dává možnost monitorovat a kontrolovat průběh krystalizačního

procesu. Tyto techniky se nazývají „Process Analytical Technologies“ (PAT) a ve farmacii jsou doporučeny regulačními orgány (např. FDA). Mezi nepoužívanější „in-line“ instrumentaci patří např. laserová sonda FBRM společnosti Mettler-Toledo a nejnověji systém Blaze společnosti BlazeMetrics. Tyto techniky s citlivostí velikosti cca 0,5 μm detekují vznik nové fáze v krystalizačním systému (nejedná se ovšem o detekci nuklea). Jejich výhodou spočívá hlavně v tom, že citlivě reagují na dynamické změny v systému, ať se jedná o primární heterogenní nukleaci, sekundární nukleaci, případně o polymorfni transformaci v suspenzi.

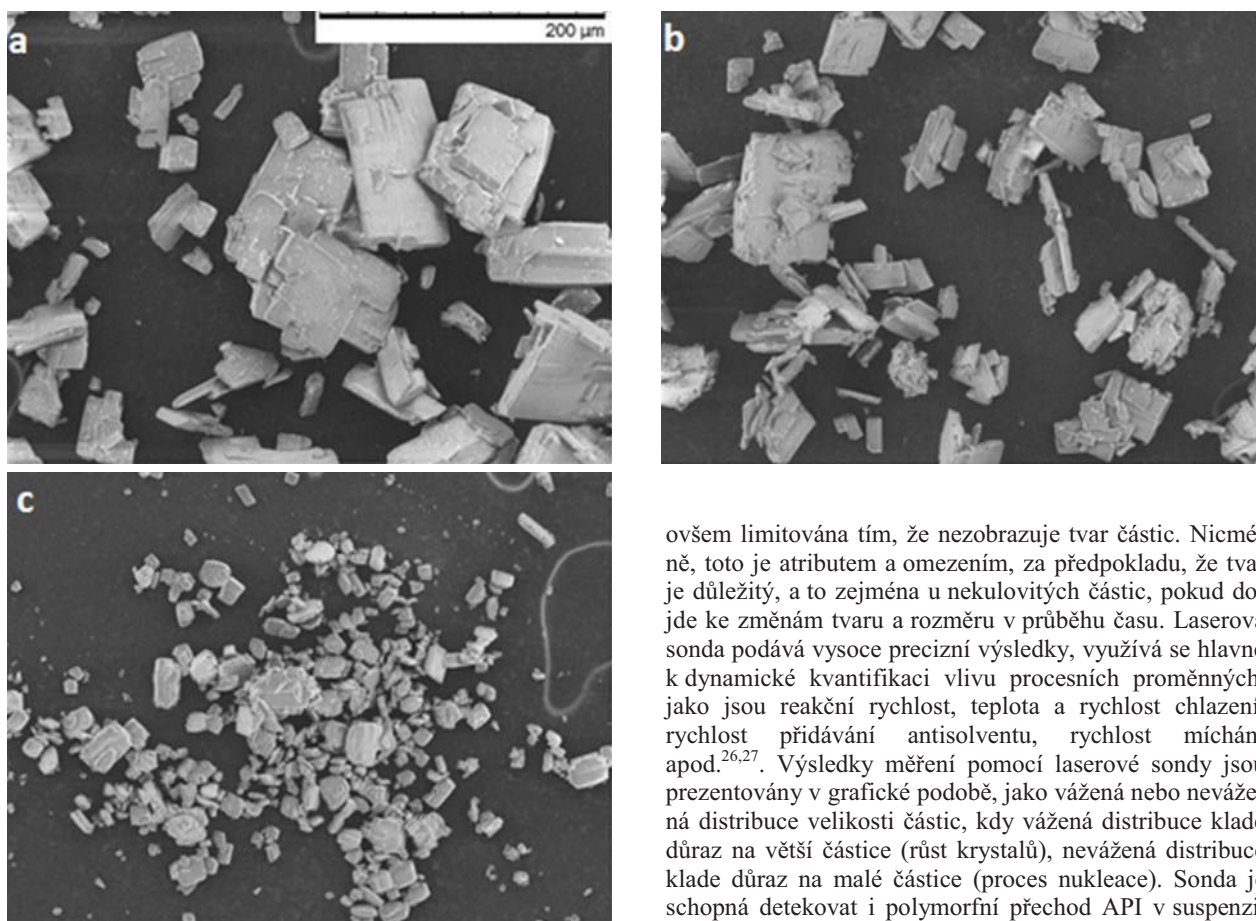
4.1. Technika FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement)

Jedná se o laserovou sondu, která využívá technologie měření světla odraženého na částicích ze světelného paprsku fokusovaného do měřeného média. Když světelný paprsek emitovaný laserem zasáhne krystal, senzor nahraje a analyzuje odražený signál. Metoda FBRM využívá unikátní diskriminační obvod, který umožňuje hodnotit časový interval trvání zpětného odrazu v průběhu pohybu paprsku od jednoho konce částice k protilehlému. Tento časový interval se násobí skenovací rychlostí a výsledkem je délka. Délka měřená touto metodou se nazývá tětivová délka (chord length). Ta je rovna délce přímky mezi který-

Tabulka III

Vliv intenzity ultrazvuku na výslednou distribuci velikosti částic – PSD_{D90}, kde D90 odpovídá 90% částic, které jsou menší než zmíněná hodnota

Exp.	PSD _{D90} [μm]	Intenzita ultrazvuku [%]
1	102	20
2	74	40
3	33	60



Obr. 5. SEM snímky krystalické API získané sonokrystalizací za stejných podmínek, lišila se pouze amplituda ultrazvukového vlnění. a) 20 % intenzity ultrazvukového vlnění, parametr $D_{90} = 102 \mu\text{m}$; b) 40 % intenzity ultrazvukového vlnění, parametr $D_{90} = 74 \mu\text{m}$; c) 60 % intenzity ultrazvukového vlnění, parametr $D_{90} = 33 \mu\text{m}$. Na ultrazvukové sondě lze nastavit intenzitu (intenzita je úměrná amplitudě), terminologie v literatuře není jednoznačná (viz cit.²⁴)

mikoliv dvěma body nacházejícími se na okraji částice nebo aglomerátu. Systém je schopen měřit desítky tisíc těživových délek za sekundu, což poskytuje mohutný zdroj dat pro vyhodnocení jejich distribuce (hodnoty naměřené v průběhu jedné sekundy se třídí podle délky těživy lineárně do 1400 tříd).

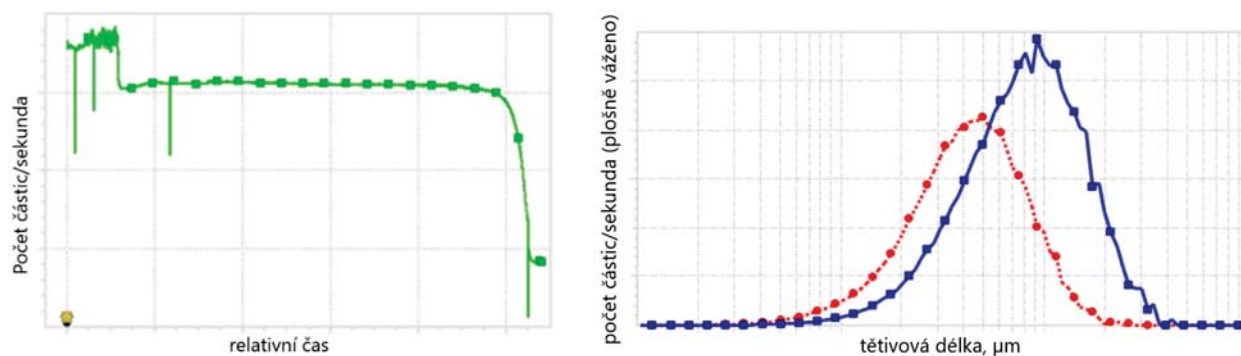
Systém poskytuje v reálném čase údaj o velikosti a koncentraci pevných částic ve zvoleném místě procesního proudu. Měří se částice v rozsahu velikostí od $0,5 \mu\text{m}$ do $2,5 \text{ mm}$ a nepředpokládá se jejich sférický tvar. Metoda poskytuje ve dvousekundových intervalech údaj o distribuci velikosti a o počtu částic ve zvolené velikostní kategorii a umožňuje monitorování počtu částic ve specifických oblastech zrnitosti (jemné, hrubé atd.).

Mezi výhody této techniky patří jednoduché ovládání a velmi snadná údržba nebo kalibrace přístroje. Metoda je

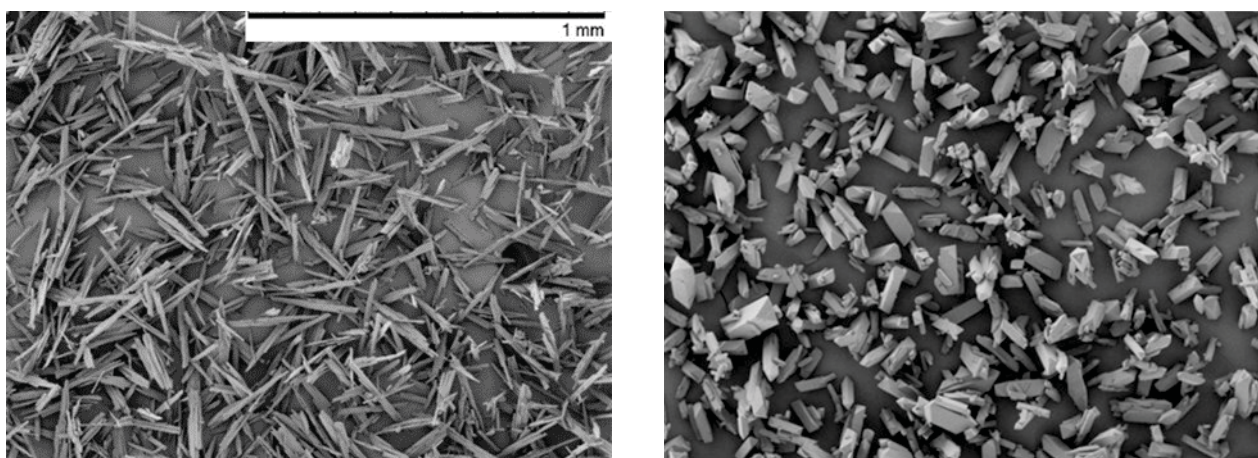
ovšem limitována tím, že nezobrazuje tvar částic. Nicméně, toto je atributem a omezením, za předpokladu, že tvar je důležitý, a to zejména u nekulovitých částic, pokud dojde ke změnám tvaru a rozměru v průběhu času. Laserová sonda podává vysoce precizní výsledky, využívá se hlavně k dynamické kvantifikaci vlivu procesních proměnných, jako jsou reakční rychlost, teplota a rychlost chlazení, rychlost přidávání antisolventu, rychlost míchání apod.^{26,27}. Výsledky měření pomocí laserové sondy jsou prezentovány v grafické podobě, jako vážená nebo nevážená distribuce velikosti částic, kdy vážená distribuce klade důraz na větší částice (růst krystalů), nevážená distribuce klade důraz na malé částice (proces nukleace). Sonda je schopná detekovat i polymorfni přechod API v suspenzi, který bývá provázen skokovou změnou velikosti částic, obr. 6 a 7.

4.2. Systém Blaze

Další laserovou technikou je systém Blaze od firmy BlazeMetrics, který sbírá data v reálném čase²⁴. Sonda v sobě kombinuje několik technik (podobně jako např. systém Particle Track od firmy Mettler Toledo), čímž poskytuje kompletní kontrolu nad krystalizačním procesem, nenarušuje hydrodynamiku a míchání krystalizátoru, šetří čas a snižuje náklady. Ve srovnání s dříve vyráběnými sondami (FBRM, PVM, atd.) je sonda Blaze o stupeň výše právě díky kombinaci různých technik v jednom zařízení. Stejně jako u FBRM, také sonda Blaze monitoruje distribuci velikosti částic pomocí parametrů D_{10} , D_{50} , D_{90} , což znamená, že 10 %; 50 % a 90 % částic je menších než zvolená velikost). Na rozdíl od FBRM, Blaze získává údaje o velikosti z obrazové analýzy. Sonda získává snímky o vysokém rozlišení z celého procesu, které jsou srovnatelné se snímky z optického či elektronového mikroskopu (obr. 8). Počátek krystalizace lze detekovat také pomocí turbidity roztoku. Turbidita charakterizuje zeslabení intenzity primárního paprsku způsobené rozptylem při průchodu disperzní soustavou. Fázovou transformaci lze detekovat Ramanovou spektroskopií, která používá koherentní laser. Protože sbírá data v těsné blízkosti sondy a z většího



Obr. 6. Záznam FBRM. Na obrázku vlevo lze pozorovat prudký pokles celkového počtu částic v krystalizující suspenzi v čase, na obrázku vpravo lze pozorovat posun distribuce tětivových délek směrem k větším částicím (dimorfní transformace dvou krystalových forem)



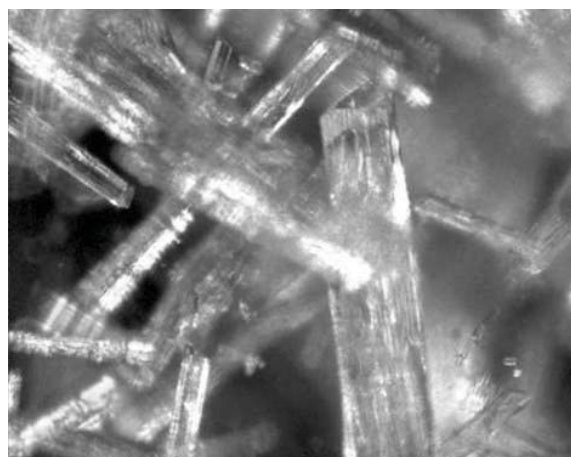
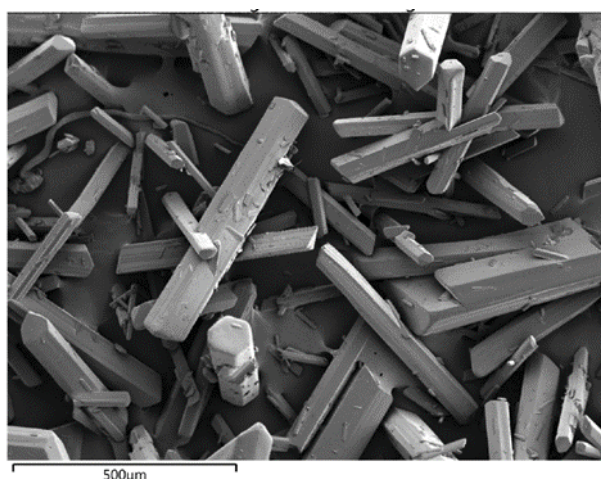
Obr. 7. Záznam SEM. Dimorfní transformace jedné krystalové modifikace (vlevo) na druhou (vpravo). Snímky pořízené elektronovým mikroskopem potvrzují záznam z laserové sondy, viz obr. 6 vpravo

prostoru, má daleko lepší signál v porovnání se standardní Ramanovou sondou.

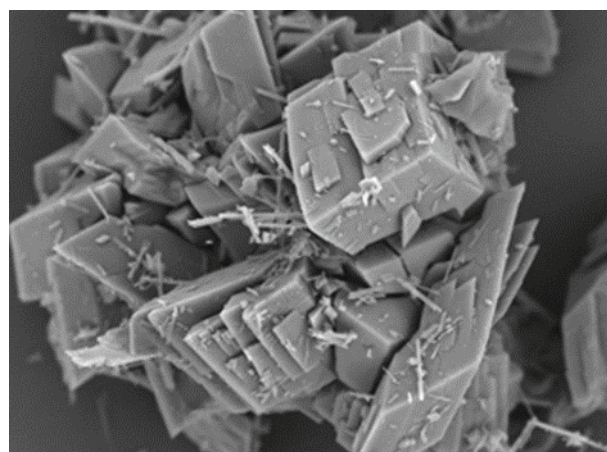
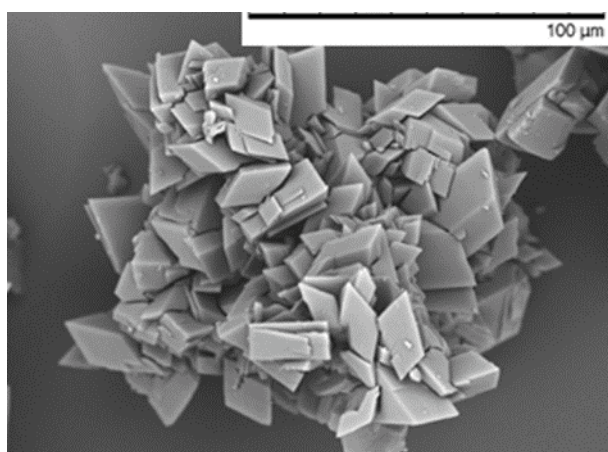
Nejběžnějším typem krystalizace je krystalizace chlazením. Ideálním výsledkem je potom správná krystalická forma, unimodální (jednovrcholová) distribuce velikosti částic a vysoký výtěžek. Pokud je ovšem zvoleno např. příliš rychlé chlazení, materiál krystalizuje nekontrolovatelně a může docházet k ulpívání částic na sklíčku sondy. Aby byla získána aktuální a nezkrácená data o procesu, tak se sonda musí čistit. Pro dosažení maximálního možného výtěžku je systém často ochlazován k teplotám blízkým 0 °C. Na základě měření turbidity se ukáže, zda má další chlazení smysl, zda dochází k růstu krystalů nebo sekundární nukleaci. Pokud je turbidita roztoku konstantní s klesající teplotou, je zbytečné pokračovat v chlazení, a tím se zkrátí délka procesu. Pokud turbidita roste i při konstantní teplotě a systém není možné dále chladit (např. z technologických nebo polymorfních důvodů), hledá se optimální poměr mezi dobou domíchání a výtěžkem. Čím déle je suspenze míchána, tím je větší šance, že se budou

krystaly rozbíjet o sebe nebo díky nárazům o stěny krystalizátoru. Všechny změny se okamžitě promítnou do distribuce velikosti částic. V porovnání s dříve získanými distribucemi a v kombinaci s mikroskopickými snímky lze okamžitě vyhodnotit, jak bude proces dále pokračovat. Podobně lze vidět i vznik agregátů. Velice cenné informace poskytuje sonda i během Ostwaldova zrání. Porovnání krystalických materiálů po jednotlivých cyklech ukáže, zda má Ostwaldovo zrání významný vliv na distribuci a kolik cyklů je potřeba udělat.

Podobná situace je také u očkované krystalizace. Tady už je jistá kontrola nad krystalizací, a to přidáváním očkovacího materiálu o definovaných vlastnostech. Je ale zvolený očkovací materiál dostatečně vhodný a přidávaný v dostatečném množství nebo je ho přidáváno zbytečně moc? Malé množství oček způsobí sekundární nukleaci, která se projeví bimodální distribucí. Podobného výsledku je dosaženo i s očky o malém specifickém povrchu, v tomto případě není zaručen ani vznik stejného polymorfu, jako má očkovací materiál (obr. 9). Někdy se dá jiný



Obr. 8. Porovnání SEM snímku (vlevo) a mikroskopického snímku stejné API získaného pomocí systému Blaze (vpravo)



Obr. 9. Porovnání SEM snímků krystalické API získaných očkováním materiálem o různé specifické ploše povrchu – SSA (polymorfní forma 1, SSA = 2 m²/g – vlevo; směs polymorfních forem 1 a 2, SSA < 1 m²/g – vpravo)

polymorf poznat pouhým mikroskopem na základě rozdílné morfologie částic. Identifikace pomocí Ramanovy spektroskopie je ale daleko spolehlivější, a pokud jsou k dispozici spektra (standards) čistých polymorfů, je evidentní, který polymorf vykrytalizoval²⁵.

Velmi podobné je to také u krystalizace s antisolventem. Na základě měření turbidity lze poznat, kdy je systém plně desupersaturován a jaké minimální množství antisolventu musí být přidáno. Pomalým přidáváním antisolventu se připravují velké, pěkně vyvinuté krystaly. Pokud je rychlost vhodně zvolena, celá distribuce částic se bude posouvat doprava k větším velikostem a zůstane unimodální.

Sonda se dá také využít k porovnání materiálů před filtrací a po sušení. Během filtrace a sušení může docházet k aglomeraci, spékání krystalků, mohou vznikat defekty na povrchu u solvátů nebo může docházet k úplné transformaci na jinou polymorfni formu.

Vývoj procesu krystalizace a jeho optimalizace se použitím systému Blaze stává rychlejší, efektivnější a jednodušší, protože je možné redukovat množství experimentů a není třeba postupně odebírat vzorky a čekat na jejich analýzu.

Seznam zkratk

API	Active Pharmaceutical Ingredient
CNT	Classical Nucleation Theory
FDA	Food and Drug Administration
FBRM	Focused Beam Reflectance Measurement
PAT	Process Analytical Technologies
PVM	Particle Vision and Measurement
SEM	Scanning Electron Microscopy
SPM	Scanning Probe Microscopy
SSA	Specific Surface Area
2S	two step

LITERATURA

1. <https://www.vaisala.com/system/files/documents/Pharmaceutical-Crystallization-application-note-B211937EN.pdf>, staženo 20. 5. 2022.
 2. Bártová A., Gabriel R., Blahová Prudilová B., Otyepková E., Malina L., Otyepka M.: *Powder Technology* 402, 117334 (2022).
 3. Black S. N., v knize: *Handbook of Industrial Crystallization, Chapter 13 – Crystallization in the Pharmaceutical Industry*. 3. vyd. (Myerson A. S., Erdemir D., Lee A. Y., ed.), str. 380. Cambridge University Press, Cambridge 2019.
 4. Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 101, 3 (2007).
 5. Ostwald W.: *Z. Phys. Chem.* 22, 289 (1897).
 6. Volmer M., Weber A. Z.: *Phys. Chem.* 119, 277 (1926).
 7. Karthika S., Radhakrishnan T. K., Kalaichelvi P.: *Cryst. Growth Des.* 16, 6663 (2016).
 8. Mullin J. W.: *Crystallization*. 4. vyd. Butterworth-Heinemann, Ltd., Oxford 2001.
 9. Hilfiker R.: *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. Wiley-VCH, Weinheim 2006
 10. Vekilov P. G.: *Cryst. Growth Des.* 10, 5007 (2010).
 11. Galkin O., Chen K., Nagel R. L., Hirsch R. E., Vekilov P. G.: *Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 8479 (2002).
 12. Georgalis Y., Umbach P., Raptis J., Saenger W.: *Acta Crystallogr.* 53, 691 (1997).
 13. Igarashi K., Azuma M., Kato J., Ooshima H.: *J. Cryst. Growth* 204, 191 (1999).
 14. Pontoni D., Narayanan T., Rennie A. R.: *Prog. Coll. Polym. Sci.* 123, 227 (2004).
 15. Chattopadhyay A. S., Erdemir D., Evans J. M., Ilavski J., Amenitsch H., Segre C. U., Myerson S.: *Cryst. Growth Des.* 5, 523 (2005).
 16. Wolde P. R., Frenkel D.: *Design Science* 227, 1975 (1997).
 17. Devos C., Van Gerven T., Kuhn S.: *Cryst. Growth Des.* 21, 2541 (2021).
 18. Tung H.-H., Edward L. Paul, Midler M., Mc Cauley J.: *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective*. Wiley, New Jersey 2009.
 19. Eral H. B., López-Mejías V., O'Mahony M., Trout B. L., Myerson A. S., Doyle P. S.: *Cryst. Growth Des.* 14, 2073 (2014).
 20. Zhang F., Shan B., Wang Y., Zhu Z., Yu Z.-Q., Ma C. Y.: *Org. Process Res. Dev.* 25, 1496 (2021).
 21. Yu Z.-Q., Yeoh A., Chow P. S., Tan R. B. H.: *Org. Process Res. Dev.* 20, 2100 (2016).
 22. Lee J., Yasui K., Ashokkumar M., Kentish S. E.: *Cryst. Growth Des.* 18, 5108 (2018).
 23. Capelo-Martínez J. L. (ed.): *Ultrasound in Chemistry: Analytical Applications*. Wiley-VCH, Weinheim 2009.
 24. <https://www.blazemetrics.com/>, staženo 19. 7. 2022.
 25. Nicoud L., Licordari F., Myerson A. S.: *CrystEngComm* 21, 2105 (2019).
 26. Leyssens T., Baudry C., Escudero Hernandez M. L.: *Org. Process Res. Dev.* 15, 413 (2011).
 27. Ramisetty K. A., Kumar K. V., Rasmuson A. C.: *Org. Process Res. Dev.* 23, 935 (2019).
- R. Gabriel^a, A. Bártová^{a,b}, D. Šahnić^c, and B. Kratochvíl^d** (^a *Teva Czech Industries, Research and Development, Opava*, ^b *Department of Physical Chemistry, Palacký University Olomouc*, ^c *PLIVA Croatia Ltd. (member of TEVA group), API Research & Development, Zagreb, Croatia*, ^d *Department of Solid State Chemistry, University of Chemistry and Technology Prague*): **The Importance and Control of the Nucleation Process for the Crystallization of Pharmaceutical Substances**
- The text is a contemporary continuation of an earlier publication, Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 101, 3 (2007). It describes mainly the nucleation process (two-step nucleation of active substances in pharmacy) and crystallization control processes (seeded crystallization and sonocrystallization). The focus of the work is the description of the nucleation process monitoring by modern analytical technologies, i.e., Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM) and the BlazeMetrics system. Both methods presently provide the best available information for a deeper understanding of the nucleation process mechanism in crystallizing active substances. The work is documented by high quality and original photographic attachments of the crystallizing material.
- Full text English translation is available in the on-line version.
- Keywords: crystallization of pharmaceutical substances, nucleation and crystallization process control, seeded crystallization, sonocrystallization, FBRM technique, Blaze system
- Gabriel R., Bártová A., Šahnić D., Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 116, 737–745 (2022).
 - <https://doi.org/10.54779/chl20220737>

PŮVODNÍ A METODICKÉ PRÁCE

ZKUŠENOSTI S PŘÍPRAVOU
⁶⁸Ga-PSMA-11MICHAL BUDINSKÝ^{a,d}, PETR VYŠINSKÝ^a,
ZDENĚK ŘEHÁK^b a JAN ADAM^{b,c}

^a Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, ^b Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, ^c ÚJV Řež, a. s., Divize Radiofarmaka, Hlavní 130, 250 68 Husinec-Řež, ^d Masarykova univerzita, Farmaceutická fakulta, Ústav aplikované farmacie, Palackého třída 1946/1, 612 00 Brno
Jan.Adam@ujv.cz

Došlo 7.2.22, přepracováno 15.8.22, přijato 16.8.22.

Klíčová slova: ⁶⁸Ga-PSMA-11, karcinom prostaty, radiofarmacie, nukleární medicína● <https://doi.org/10.54779/chl20220746>

Úvod

Prostatický specifický membránový antigen (PSMA), jinak také nazývaný glutamátcarboxypeptidasa II, představuje medicínsky velmi zajímavou molekulu, jež je zejména v posledních přibližně deseti letech v popředí zájmu výzkumníků. V současnosti lze konstatovat, že tento enzym představuje vysoce specifický nádorový marker pro karcinom prostaty s jasnou korelací k agresivitě nádoru a prognostickými možnostmi. Mimoto se stále jasněji prokazuje jeho vztah k angiogenezi většiny solidních tumorů^{1,2} a dokonce i k post-iktovým neurologickým stavům³.

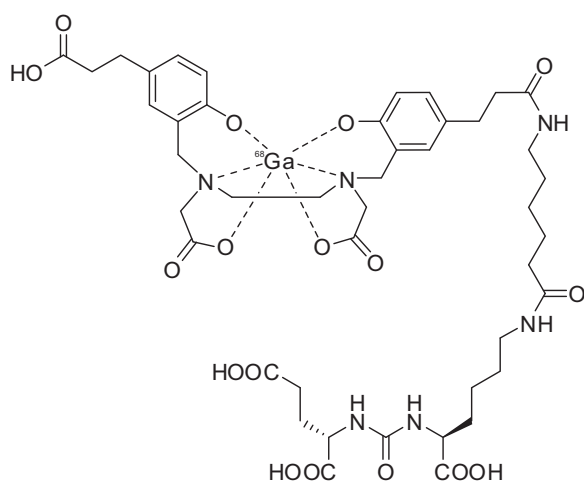
Z toho důvodu je velmi žádoucí přítomnost PSMA zobrazovat metodami nukleární medicíny. Nejpraktičtější cestou je vývoj oligopeptidových inhibitorů tohoto antigenu a jejich značení pomocí radioizotopů. Nejčastěji jsou inhibitory PSMA značeny izotopem gallia-68. Diagnostických uplatnění inhibitorů značených galliem-68 je popsáno již poměrně hodně, kromě karcinomu prostaty^{4–7} také např. pro hepatocelulární karcinom^{8,9}, gliomy¹⁰, karcinom prsu¹¹, karcinom pankreatu¹² a další. Intenzivně jsou vyvíjeny varianty značené nejrozšířenějším radionuklidem pro pozitronovou emisní tomografii (PET), fluorem-18 (cit.^{13–15}), popsáno je i značení pomocí technecia-99m (cit.¹⁶) pro metodu jednofotonové emisní tomografie (SPECT). V kombinaci s luteciem-177 a nově také, zatím ve výzkumné fázi, například aktiniem-225 nebo bismutem-213 se dalších inhibitorů PSMA využívá pro radioterapii^{17,18} či v teranostice¹⁹.

V této práci byl ke značení použit radionuklid gallia-68 (s poločasem přeměny 68 minut) získávaný elucí z komerčně dostupného radionuklidového generátoru v podobě gallitého kationtu, který byl přes chelatační agens HBED (*N,N'*-bis(2-hydroxybenzyl)ethylendiamin-*N,N'*-dioctová kyselina) navázán na inhibitor označovaný jako PSMA-11, jehož strukturu ukazuje obr. 1.

Vzhledem k prodlužující se očekávané době dožití je karcinom prostaty stále významnější zdravotní komplikací u mužské populace. Incidence strmě stoupá s věkem. Za rok 2015 bylo v České republice zaznamenáno více než 5300 případů²⁰, díky dokonalejší diagnostice a stárnutí populace mohou být nyní roční přírůstky ještě vyšší.

Klasická pozitronová radiofarmaka jsou produkována výrobci disponujícími urychlovači a výrobními zařízeními a k použití jsou dodávána již ve finální lékové formě. V tomto případě je radiofarmakum připravováno na úseku přípravy radiofarmak Ústavní lékárny ze dvou komponent – radionuklidového generátoru coby zdroje pozitronového radionuklidu a sterilního peptidového kitu pro přípravu radiofarmaka, podobně jako je tomu třeba u konvenčních radiofarmak značených techneciem-99m pro scintigrafii nebo SPECT. Použití takového pozitronového radiofarmaka tedy není závislé na bezprostřední dodávce od výrobce, ale může být připraveno dle potřeby přímo nemocnicí za předpokladu, že k tomu má odpovídající vybavení a povolení.

V našem případě se jednalo o přípravu radiofarmaka v režimu specifického léčebného programu (SpLP), který umožňuje finální radiofarmakum připravovat ze dvou komponent bez nutnosti toho, aby byly obě registrované. V tomto případě je registrován radionuklidový generátor,

Obr. 1. Strukturální vzorec ⁶⁸Ga-PSMA-11

zatímco použitý kit pro přípravu radiofarmaka je neregistrovaný.

Cílem tohoto sdělení je popsat nejen samotnou přípravu a hodnocení jakosti radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 v obecné rovině, ale také zhodnotit technologické zkušenosti s tímto radiofarmakem na pracovišti Ústavní lékárny Masarykova onkologického ústavu, Žlutý kopec 7, Brno.

Experimentální část

Reagencie

Radionuklidový generátor Gallipharm 1,48 GBq (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlín, Německo), sterilní roztok ultračisté kyseliny chlorovodíkové ($0,1 \text{ mol l}^{-1}$) k eluci z radionuklidového generátoru, PSMA-11 sterile cold kit configuration A – 25 μg (Advanced Nuclear Medicine Ingredients, Herstal, Belgie).

K ředění radiofarmaka je využíván infuzní roztok chloridu sodného ve vodě Ardeaelytosol F 1/1 9 g l^{-1} (Ardeapharma, Ševětín, Česká republika).

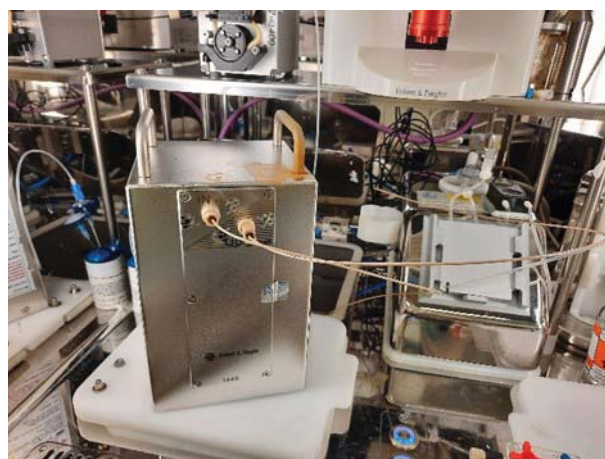
Jako spotřební materiál jsou využívány kanyly k eluci z radionuklidového generátoru, injekční jehla Sterican (BBraun, Melsungen, Německo), membránový filtr Millex-GS Filter Unit $0,22 \mu\text{m}$ (Merck, Darmstadt, Německo), injekční stříkačka Inject-F Luer Duo (BBraun, Melsungen, Německo), injekční stříkačka BD Plastipak (Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA), bezjehlový přepouštěcí adaptér Needleless Transfer Device (Emergo Europe, Haque, Nizozemsko).

K hodnocení jakosti radiofarmaka je využíván jako stacionární fáze chromatografický papír se skleněnými vlákny iTLC-SG (Agilent Technologies, Santa Clara, USA), jako mobilní fáze roztok octanu amonného (VWR chemicals, Radnor, USA) ve vodě (77 g l^{-1}) smíšený s methanolem (VWR chemicals, Radnor, USA) v poměru 1:1 v/v. Ke stanovení hodnoty pH jsou využívány indikátorové proužky MQuant (Merck, Darmstadt, Německo).

Příprava radiofarmaka

Jako zdrojový materiál pro přípravu radiofarmaka je využit radionuklid gallium-68 v podobě [^{68}Ga]chloridu gallitého v prostředí kyseliny chlorovodíkové získaný elucí z radionuklidového generátoru pomocí roztoku kyseliny chlorovodíkové ($0,1 \text{ mol l}^{-1}$) a dále peptid PSMA-11, který je dostupný jako léčivý přípravek v podobě kitu pro přípravu radiofarmaka. Tento kit se skládá ze tří injekčních lahviček – sterilní injekční lahvičky s 25 μg peptidu PSMA-11, sterilní injekční lahvičky s 2,5 ml octanového pufru ($0,2 \text{ mol l}^{-1}$, pH 3,7–5,6) a sterilní evakuované injekční lahvičky pro eluci z generátoru. Radionuklidový generátor je zobrazen na obr. 2.

Příprava radiofarmaka PSMA-11 značeného galliem-68 probíhá za aseptických podmínek v souladu s požadavky souhrnu údajů o přípravku a požadavky správné radiofarmaceutické praxe. Představuje technologické operace v podobě získu radionuklidu gallia-68 elucí z radionu-



Obr. 2. Radionuklidový generátor Gallipharm

dového generátoru a jeho využití k radionuklidovému značení peptidu PSMA-11 za vhodných reakčních podmínek. Následně je připravené radiofarmakum podrobeno hodnocení jakosti a propuštěno k aplikaci. Po propuštění radiofarmaka k aplikaci je radiofarmakum rozplněno do stíněné injekční stříkačky s využitím zařízení $\mu\text{DDS-A}$ (Tema Sinergie, Faenza, Itálie) pro instrumentální přípravu radiofarmaka. Připravená injekční stříkačka s radiofarmakem je opatřena signaturou a předána k aplikaci pacientovi.

Z injekčních lahviček kitu se odstraní uzávěry, povrch lahviček se otre antiseptikem k dezinfekci povrchu. Po oschnutí antiseptika se umístí bezjehlový přepouštěcí adaptér na sterilní injekční lahvičku s octanovým pufrům a zatlačením se propíchně její septum. Takto připravená injekční lahvička s bezjehlovým adaptérem se obrátí dnem vzhůru a nasadí se na sterilní injekční lahvičku s obsahem peptidu PSMA-11 a zatlačením se propíchně její septum. Octanový pufr vteče do lahvičky s peptidem PSMA-11. Jemným krouživým pohybem se obsah důkladně promíchá. Po připojení injekční stříkačky na boční ventil adaptéru se odebere obsah injekční lahvičky. K prázdné evakuované injekční lahvičce se pomocí sterilní jehly potažené silikonem a membránového filtru připojí výstupní linka radionuklidového generátoru. Generátor se propláchně pomocí peristaltické pumpy 5 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové ($0,1 \text{ mol l}^{-1}$) přímo do sterilní evakuované injekční lahvičky. Na konci eluce se odpojí generátor od sterilní injekční lahvičky s obsahem eluátu [^{68}Ga]chloridu gallitého vytažením jehly ze septa a přidá se 2,5 ml reakčního pufru smíchaného s peptidem PSMA-11. Takto připravená injekční lahvička se ponechá v klidu inkubovat po dobu 5 minut při laboratorní teplotě.

U připraveného radiofarmaka se stanoví jeho aktivita v becquerelech ($1 \text{ Bq} = 1$ radioaktivní přeměna za sekundu). Pomocí manipulátorů se přesune injekční lahvička do komory měřidla aktivity, odečte se naměřená hodnota aktivity a vytiskne se identifikační štítek, který se nalepí do protokolu o přípravě radiofarmaka.

Hodnocení jakosti radiofarmaka

U připraveného radiofarmaka se hodnotí vzhled, hodnota pH a efektivita značení.

Vzhled radiofarmaka se hodnotí vizuální kontrolou. Roztok musí být bezbarvý až slabě nažloutlý prakticky bez viditelných částic.

Hodnota pH se stanovuje pomocí indikátorových proužků k měření pH. Na indikátorový proužek se nanese injekční stříkačkou kapka vzorku. Změna zabarvení indikátorového proužku s naneseným vzorkem je srovnána s referenční stupnicí. Požadovaná hodnota pH je v rozsahu 4–5.

Efektivita značení se hodnotí metodou tenkovrstvé chromatografie. Stanovuje se množství koloidního gallia-68. Vyvíjecí komora se připraví nalitím mobilní fáze do výšky 3 až 4 mm. Analyzovaný vzorek radiofarmaka se nanese na proužek chromatografického papíru pomocí injekční stříkačky 1 cm od dolního okraje (zachyceno na obr. 3) a vloží se do vyvíjecí komory. Poté, co čelo mobilní fáze vystoupí až na 1 cm od horního okraje, se proužek chromatografického papíru vyjme z komory, osuší a následně analyzuje s využitím skeneru MiniScanPRO (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlín, Německo). Maximální množství nečistot je do 5 % v podobě koloidního gallia-68.

Výsledky

Za období březen 2021 až listopad 2021 bylo na našem pracovišti uskutečněno 30 příprav ^{68}Ga -PSMA-11 pro 56 pacientů. Přípravou radiofarmaka se rozumí získání radio-nuklidu elucí z generátoru, následné radionuklidové značení peptidu vedoucí ke vzniku radiofarmaka, hodnocení parametrů jakosti radiofarmaka a příprava aplikační dávky pro konkrétního pacienta. Výťažnost jednotlivých syntéz, časová náročnost syntéz a aktivita aplikovaného radiofarmaka jsou zachyceny v tab. I. Časovou náročností syntézy se zde rozumí celkový čas od zahájení eluce z generátoru



Obr. 3. Analýza vzorku radiofarmaka

po ukončení kontroly jakosti radiofarmaka a jeho propuštění k aplikaci pacientovi. Nezahrnuje tedy čas spojený s přípravou aplikační dávky pro konkrétního pacienta.

Součástí každé přípravy radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 je hodnocení jakosti. Výsledky hodnocení jakosti radiofarmaka – radiochemická čistota (tedy procento obsahu radioizotopu vázaného v požadované formě proti celkovému obsahu radioizotopů) a pH jsou zachyceny také v tab. I.

Z celkem 30 příprav tohoto radiofarmaka bylo na základě vyhodnocení jakosti ve všech případech radiofarmakum propuštěno k aplikaci.

Diskuse

Z každé připravené šarže bylo radiofarmakum aplikováno jednomu nebo dvěma pacientům, v závislosti na výťažnosti syntézy, potažmo množství aktivity získané při dané eluci z generátoru. Na základě našich praktických zkušeností lze konstatovat, že z hlediska technologické (časové a instrumentální) náročnosti je příprava ^{68}Ga -PSMA-11 srovnatelná s přípravou konvenčních diagnostických radiofarmak značených techneciem-99m a indiem-111.

Jak je patrné z tabulky, výtěžnost eluce z generátoru byla trendově stabilní s ohledem na postupný pokles celkového množství získané aktivity radionuklidu klesající s dobou používání generátoru. Úspěšnost přípravy byla 100% (30 ze 30), a tedy taktéž srovnatelná s konvenčními výše zmíněnými látkami. První příprava tohoto radiofarmaka byla určena pouze pro jednoho pacienta, proto zde není uvedena druhá aplikovaná dávka. V pozdějších elucích již nebylo získáno dostatečné množství aktivity v eluátu, aby bylo možné připravit dvě dávky k aplikaci pacientovi. Z tohoto důvodu není ani u elucí č. 28, 29 a 30 druhá aplikovaná dávka uvedena.

Dalším sledovaným parametrem byla celková doba přípravy. I v tomto případě bylo množství času potřebné k přípravě napříč syntézami stabilní, se dvěma výjimkami. Jednalo se o přípravy č. 9 a 20. Zvýšená časová náročnost byla způsobena zácvikem nových pracovníků a nutností zopakovat hodnocení jakosti radiofarmaka pro nevyhovující výsledky první kontroly kvality. Na základě výsledků hodnocení jakosti radiofarmaka získaných zopakováním kontrolní metody bylo radiofarmakum i v těchto dvou případech vyhodnoceno jako vyhovující a propuštěno k aplikaci pacientovi. V případě přípravy č. 20 vyústilo zdržení v pokles aktivity, v jehož důsledku bylo nutné druhému pacientovi podat poměrově nižší aktivitu než u ostatních příprav. I přesto byla tato nižší dávka (81 MBq, přibližně 60 % standardně aplikované dávky) aplikujícím lékařem akceptována a podána pacientovi za účelem vyšetření (standardní aplikovaná dávka radiofarmaka 150–200 MBq).

V neposlední řadě pak byly u všech příprav monitorovány parametry jakosti v podobě radiochemické čistoty a hodnoty pH. Zde je zřejmé, že oba parametry byly napříč syntézami stabilní, nezávisle na stáří generátoru.

Tabulka I
Souhrnné informace o provedených přípravách radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11

Pořadí syntézy	Výtěžnost syntézy [MBq]	Časová náročnost syntézy [min]	pH	Radiochemická čistota [%]	Aplikovaná aktivita 1 [MBq]	Aplikovaná aktivita 2 [MBq]
1	835	35	4,3	98,45	180	–
2	875	35	4,2	99,75	187	184
3	735	30	4,0	98,52	177	176
4	709	32	4,0	99,39	181	178
5	745	35	4,2	98,75	180	165
6	697	35	4,3	99,34	172	182
7	717	39	4,0	99,36	174	170
8	689	41	4,0	99,28	183	150
9	642	67	4,5	99,17	145	154
10	648	43	4,2	99,31	169	159
11	666	39	4,0	99,75	151	162
12	642	35	4,1	99,04	166	177
13	672	35	4,5	99,34	169	175
14	664	31	4,3	98,89	179	175
15	671	29	4,7	99,17	175	180
16	657	39	4,5	99,71	180	160
17	596	28	4,3	99,30	182	176
18	597	28	4,5	99,09	181	177
19	578	24	4,7	99,15	161	170
20	527	53	4,5	99,27	156	81
21	549	40	4,2	99,76	149	130
22	551	33	4,5	99,40	160	144
23	542	26	4,3	99,39	179	143
24	490	34	4,0	99,16	147	137
25	580	24	4,5	99,10	158	176
26	550	30	4,5	99,12	160	178
27	540	29	5,0	99,47	163	166
28	424	34	4,2	99,70	150	–
29	414	37	4,2	99,51	186	–
30	503	30	4,0	99,38	165	–
Průměr	*	35 ± 5	$4,3 \pm 0,2$	$99,27 \pm 0,23$	169 ± 11	163 ± 16

* Vzhledem k přirozeně klesající výtěžnosti eluce generátoru v čase jeho životnosti průměrování hodnot postrádá smysl

Na základě výše uvedeného můžeme říct, že dostupnost radionuklidu gallia-68 získaného elucí z registrovaného radionuklidového generátoru a peptidu PSMA-11 ke značení tímto radionuklidem v podobě kitu pro přípravu radiofarmaka umožňuje při vybavení pracoviště potřebnou technologii pro přípravu radiofarmak pro PET toto radiofarmakum poměrně snadno připravit a zařadit tak do programu pracoviště. Nicméně je nutné počítat s investicemi do zařízení kontroly kvality v souladu s požadavky Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a periodickým obnovováním, respektive zakoupením nového generátoru vždy

v horizontu jednoho roku, což může být pro některá pracoviště limitujícími faktory. Pořizovací cena generátoru představuje cca 2 mil. Kč, kitu pro přípravu radiofarmaka cca 35 tis. Kč, laboratorní vybavení v podobě laminárního boxu cca 5 mil. Kč.

Z těchto důvodů bude toto radiofarmakum i v budoucnosti pro většinu českých pracovišť spíše hůře dostupné. Jistým řešením by mohlo být PSMA-11 značené dostupnějším diagnostickým radionuklidem (fluorem-18 nebo techneciem-99m).

Závěr

V rámci příprav radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 jsme demonstrovali reprodukovatelnost a spolehlivost metod přípravy této substance používané pro diagnostiku karcinomu prostaty pomocí metody PET. V zahraničí jsou tato radiofarmaka značená galliem-68 pro diagnostiku a luteci-177 (případně bismutem-213 a aktiniem-225) pro následnou terapii využívána již několik let, pro nás jsou to však stále ještě nová a až na výjimky prakticky neprozkoumaná radiofarmaka. ^{68}Ga -PSMA-11 v rámci specifického léčebného programu je prozatím jediným dostupným radiofarmakem v indikaci karcinomu prostaty, které je možno připravovat na úseku přípravy radiofarmaka nezávisle na cyklotronu a výrobcích klasických radiofarmak pro PET, a umožňuje uskutečnit alespoň diagnostiku bez následného pokračování v terapii radiofarmakem. Širší dostupnost však limituje finanční náročnost na vybavení pracoviště radionuklidovým generátorem, ale i potřebnou technologií pro přípravu a hodnocení jakosti radiofarmak značených galliem-68.

LITERATURA

1. Van de Wiele C., Sathekge M., de Spiegeleer B., De Jonghe P. J., Debruyne P. R., Borms M., Beels L., Maes A.: *Histol. Histopathol.* **35**, 919 (2020).
2. Vornov J. J., Peters D., Nedelcovych M., Hollinger K., Rais R., Slusher B. S.: *Neurochem. Res.* **45**, 1256 (2020).
3. Noto B., Vrachimis A., Schäfers M., Stegger L., Rahbar K.: *Clin. Nucl. Med.* **41**, e449 (2016).
4. García Garzón J. R., de Arcocha Torres M., Delgado-Bolton R., Ceci F., Alvarez Ruiz S., Orcajo Rincón J., Caresia Aróztegui A. P., García Velloso M. J., García Vicente A. M.: *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol. (Engl. Ed.)* **37**, 130 (2018).
5. Erdoğan M., Özkan E. E., Öztürk S. A., Yıldız M., Şengül S. S.: *Mol. Imaging Radionucl. Ther.* **29**, 98 (2020).
6. Esen T., Kılıç M., Seymen H., Acar Ö., Demirkol M. O.: *Eur. Urol. Focus* **6**, 2018 (2020).
7. Acar E., Bekiş R., Polack B.: *Curr. Med. Imaging Rev.* **15**, 589 (2019).
8. Kunikowska J., Cieślak B., Gieriej B., Patkowski W., Kraj L., Kotulski M., Zieniewicz K., Królicki L.: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **48**, 883 (2021).
9. Muzaffar S., Ahmed N., Rahman U., Al Kandari F., Usmani S.: *Indian J. Nucl. Med.* **36**, 90 (2021).
10. Kumar A. a 11 spoluautorů: *Neuroradiology* **64**, 969 (2021).
11. Medina-Ornelas S., García-Perez F., Estrada-Lobato E., Ochoa-Carrillo F.: *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **10**, 135 (2020).
12. Krishnaraju V. S., Kumar R., Mittal B. R., Sharma V., Singh H., Nada R., Bal A., Rohilla M., Singh H., Rana S. S.: *Eur. Radiol.* **31**, 2199 (2021).
13. Dietlein M. a 13 spoluautorů: *Mol. Imaging Biol.* **17**, 575 (2015).
14. Giesel F. L. a 16 spoluautorů: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44**, 678 (2017).
15. Giesel F. L. a 16 spoluautorů: *J. Nucl. Med.* **60**, 362 (2019).
16. Werner P., Neumann C., Eiber M., Wester H. J., Schottelius M.: *EJNMMI Res.* **10**, 45 (2020).
17. Wester H. J., Schottelius M.: *Semin. Nucl. Med.* **49**, 302 (2019).
18. Sartor O. a 19 spoluautorů: *N. Engl. J. Med.* **385**, 1091 (2021).
19. Matsuda M., Ishikawa E., Yamamoto T., Hatano K., Joraku A., Iizumi Y., Masuda Y., Nishiyama H., Matsumura A.: *J. Neurooncol.* **138**, 581 (2018).
20. <https://pet-ct.hodnoceni-zdravotni-pece.cz/index.php?pg=vystupy-projektu>, staženo 13. 1. 2022.

M. Budinský^{a,d}, P. Vyšinský^a, Z. Řehák^b, and J. Adam^{b,c} (^a Pharmacy and ^b Department of Nuclear Medicine, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, ^c Division of Radiopharmaceuticals, ÚJV Řež, Husinec-Řež, ^d Department of Applied Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Masaryk University, Brno): **Experience with the Preparation of ^{68}Ga -PSMA-11**

The radiopharmaceutical ^{68}Ga -PSMA-11 represents a radiopharmaceutical drug without marketing authorization for the prostate cancer diagnosis in a specific treatment program. In respect of the radiopharmaceutical technology, the difficultness of the preparation of ^{68}Ga -PSMA-11 is comparable to that of conventional radiopharmaceuticals.

Keywords: ^{68}Ga -PSMA-11, prostate cancer, radiopharmacy, nuclear medicine

● Budinsky M., Vysinsky P., Rehak Z., Adam J.: *Chem. Listy* **116**, 746–750 (2022).

● <https://doi.org/10.54779/chl20220746>

PŘÍPRAVA CERTIFIKOVANÉ METODIKY TESTOVÁNÍ TRANSDERMÁLNÍ ABSORPCE CHEMICKÝCH LÁTEK *IN VITRO*

LENKA KOTINGOVÁ^a, ZORA NÝVLTOVÁ^b,
ZDEŇKA RÖSSLEROVÁ^b, LUCIE BÍŠKOVÁ^b,
JANA VOLKOVÁ^b, ALEŠ FIBÍR^c, JAROSLAVA
KOŘÍNKOVÁ^d, LENKA MORAVCOVÁ^e
a PETRA PLODÍKOVÁ^b

^a Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Ústav preventivního lékařství, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové, ^b Výzkumný ústav organických syntéz, 533 54 Rybitví 296, ^c Fakultní nemocnice Hradec Králové, Chirurgická klinika, Oddělení plastické a rekonstrukční chirurgie a léčby popálenin, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, ^d Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická, Ústav environmentálního a chemického inženýrství, Studentská 573, 532 10 Pardubice, ^e Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická, Studentská 573, 532 10 Pardubice
kotingoval@lfhk.cuni.cz

Došlo 24.3.22, přijato 12.10.22.

Klíčová slova: kožní absorpce, *in vitro*, difuzní komůrky, lidská kůže, prasečí kůže, kofein, kyselina benzoová, testosteron

• <https://doi.org/10.54779/chl20220751>

Úvod

Člověk je v životním a pracovním prostředí exponován mnoha chemickým látkám. Aplikace nástrojů ochrany veřejného zdraví v posledních letech výrazně snížila úroveň inhalačních expozic a v mnoha případech se do popředí dostává expozice chemickým látkám dermální cestou. Informace o průniku látek do organismu touto cestou jsou ale málo známé. Na význam dermální expozice např. ukázal experiment, v němž byli dobrovolníci vystaveni parám asfaltu. Někteří jedinci byly exponovány pouze dermálně (dýchali s čistícím respirátorem) a jiní zároveň inhalačně a dermálně (dýchali bez respirátoru). Vyhodnocením výsledků výskytu metabolitů polycyklických aromatických uhlovodíků (PAU) bylo zjištěno, že 50–60 % vstřebaných PAU pochází z dermální expozice¹.

K získávání informací o dermální absorpci je možné použít různé laboratorní testy. Vzhledem k omezenému používání *in vivo* testů z etických důvodů jsou to v poslední době hlavně testy *in vitro*. Doporučení k jejich provádění vydalo mnoho organizací (např. WHO^{2,3}, OECD^{4,5}, Ev-

ropská unie⁶), doporučení jsou však obecná a jednotná metodika provádění testů chybí. Určitý návod poskytuje práce Diembecka a spol.⁷.

Cílem této publikace je představit první v ČR certifikovanou metodiku *in vitro* testů transdermální absorpce chemických látek (certifikována v systému Správné laboratorní praxe v březnu 2022) vyvinutou ve spolupráci VUOS Rybitví a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové tak, aby umožnila zájemci její použití v praxi. Zde představené informace jsou omezeny povoleným rozsahem článku, proto jsou bližší informace rozpracovány v Doplnku, který je přístupný na internetové stránce časopisu Chemické listy. Je zde blíže popsána příprava metodiky, možnosti a doporučení týkající se testů dermální absorpce *in vitro*, naše zkušenosti a různá úskalí, která se obvykle v člancích popisujících dermální absorpce *in vitro* nezmiňují, ale pro začínající experimentátory jsou velmi důležitá.

Experimentální část

Pomůcky, materiál, přístroje

Absorpční membrány: plná prasečí kůže z uší zakoupených na lokálních jatkách nebo komerčně (Xenometrix, Švýcarsko).

Přístroje: vertikální difuzní komůrky (Franzovy cely⁸, FDC) s absorpční plochou 1,77 cm² (více v Doplnku na internetu); aparatura zajišťující teplotu systému a míchání receptorové tekutiny (více v Doplnku); elektrický holicí strojek Silver Crest (zakoupen v Lidlu); přístroj na měření TEWL (MPA-5, Courage+Khazaka, Německo), přístroj k měření TER (TECPEL LCR 612, Tecpel Co, Taiwan); dotykový teploměr Oberflächen-Thermosick DOT 150 (Voltcraft, Conrad Electronic GmbH, Německo); kapalinový chromatograf Shimadzu Nexera X2 s UV/VIS detekcí (Shimadzu, Japonsko).

Spotřební materiál: injekční stříkačky (Chirana 2 a 10 ml, B-Braun Inject F 1 ml), injekční jehly (Medoject 1,2 × 40 mm, B-Braun Sterican 0,80 × 120 mm), skleněné vialky (2 ml) s vloženými skleněnými inzerty (400 µl), plastovými víčky a silikon-gumovými septy (vše Agilent), chromatografické kolony Kinetex XB-C18, 2,6 µm, 100 × 4,6 mm 100 Å (Chromservis); InertClone 5 µm ODS(2) 150 Å, 150 × 4,6 mm (Phenomenex); Primesep D, 4,6 × 50 mm, 5 µm (SIELC).

Chemikálie: kofein, benzoová kyselina, testosteron, bovinní sérový albumin (BSA), trifluoroctová kyselina, acetonitril pro HPLC (vše od firmy Sigma-Aldrich); fyziologický roztok, roztok ethanol-voda 1 : 1, methanol pro HPLC (Biosolve), 98% kyselina mravenčí (Lach-Ner).

Metodika

Základem pro vytvoření certifikované metodiky byla doporučení OECD (číslo 428: Skin Absorption: *In vitro*



Obr. 1. Vzorek kůže odebraný ze zadní strany ušního boltce prasete domácího (*Sus scrofa f. domestica*)

method⁴ a číslo 156 – Guidance Notes on Dermal Absorption⁵), doporučení WHO (Environmental Health Criteria 235 – Dermal Absorption² a Environmental Health Criteria 424 – Dermal Exposure³), protokoly převzaté z prací Diembecka a spol.⁷ a van de Sandta a spol.⁹.

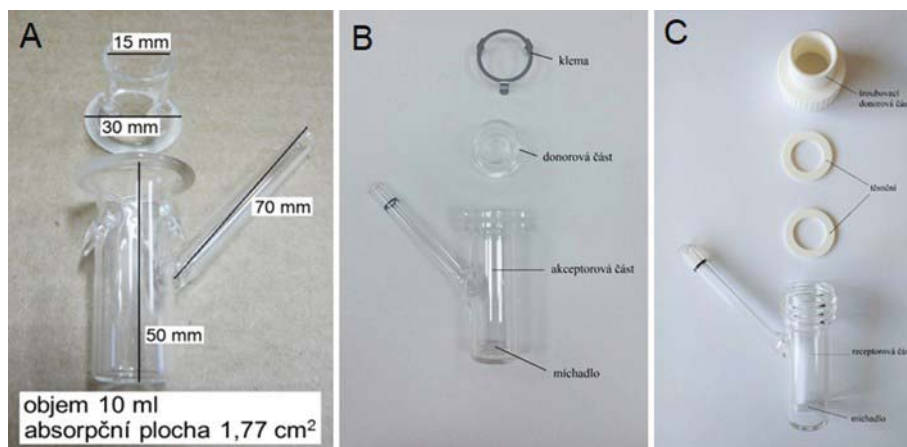
Jako testovací membrána byla použita prasečí kůže ze zadní strany ušního boltce. V laboratoři byly jednotlivé uši umyty teplou vodou a kosmetickým mýdlem, osušeny, oholeny elektrickým holicím strojkem a pomocí skalpelu a nůžek byla od chrupavky odpreparována kůže ze zevní dolní části zadní strany boltce (obr. 1). Získané kůže byly zabaleny do aluminiové folie a uskladněny při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do doby použití. V testech byly používány kůže do 1 roku doby skladování a kůže byly používány v plně tloušťce.

K testování byly použity skleněné vertikální difuzní komůrky (tzv. Franzovy difuzní cely⁸, FDC, obr. 2) různých typů, blíže v Doplnku. Všechny měly velikost absorpční plochy $1,77\text{ cm}^2$ a v průběhu testování nebyl zjištěn žádný vliv typu komůrky na průběh absorpce, typ ko-

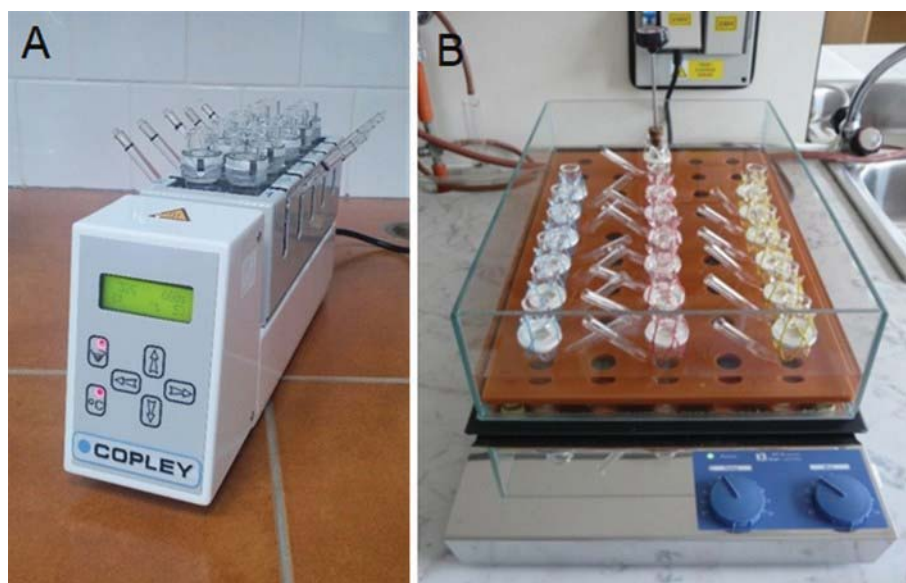
můrky spíše ovlivňoval manipulaci s kůží a náročnost hodnocení výsledků.

Před začátkem testu byly vzorky kůže šetrně rozmrazeny při pokojové teplotě, byla vybrána část bez poškození (oděrky, stroupky) a kožní membrány byly umístěny (nataženy) mezi donorovou a akceptorovou část epidermální stranou nahoru (do donorové části). Akceptorová část cely byla naplněna receptorovou tekutinou (RT; pro testy absorpce kofeinu a benzoové kyseliny byl použit fyziologický roztok, v testu s absorpcí testosteronu fyziologický roztok s přidavkem 5 % BSA) a bylo do ní vloženo magnetické míchadlo zajišťující pohyb receptorové tekutiny během experimentu (rychlost 600 rpm). Cely s vloženou kůží byly umístěny do aparatury (obr. 3) a ponechány 30–60 min hydratovat, aby se odstranilo mírné vysušení kůží vzniklé během skladování a plně obnovila kožní bariéra.

Následně byla integrita kůže hodnocena pomocí vizuální kontroly (kůže má být na povrchu mírně oschlá) a pomocí vyšetření transepidermální ztráty vody (TEWL) a transkutánní elektrické rezistence (TER). Vylučovacím kritériem byl TEWL vyšší než $15\text{ g/m}^2/\text{h}$ (cit.¹⁰) a TER nižší než $1,57\text{ k}\Omega/\text{cm}^2$ (cit.¹¹), blíže viz Doplněk. Nevhovující vzorky byly vyměněny. Po kontrole přítomnosti vzduchových bublin pod membránou (přítomné bublinky odstraněny polohováním cely) bylo na povrch kůže (rovnoměrně po celém povrchu kůže) aplikováno $45\text{ }\mu\text{l}$ testovaného roztoku (kofein, benzoová kyselina nebo testosteron v koncentraci 4 mg ml^{-1} , rozpouštědlo voda/ethanol 1 : 1; aplikovaná dávka $25\text{ }\mu\text{l cm}^{-2}$), kontrolní cely byly ponechány bez aplikace testované látky. Všechny komůrky byly umístěny do temperované vodní lázně, která udržovala teplotu na povrchu kůže $32 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ (cit.⁴). Z akceptorové části cely bylo pak po celou dobu trvání pokusu odebíráno $0,5\text{ ml}$ RT (stříkačky B-Braun, jehla Sterican $0,80 \times 120\text{ mm}$, pro každou komůrku byla použita jiná stříkačka a jehla) v předem stanovených intervalech (základní intervaly byly 20 min, 40 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 20 h, 24 h). Odebraná RT ve skleněných vialkách byla



Obr. 2. Difuzní komůrky (cely); A – vyrobená sklářem; B – cely s klipem od firmy Copley Scientific; C – cely se šroubením od firmy Copley Scientific



Obr. 3. Testovací aparatura; A – temperovaný magnetický míchací blok (Copley Scientific) s celami Copley; B – aparatura sestávající z temperované míchací magnetické desky (IKAMAG-RT 15) a sklářem vyrobené nádoby s držákem FDC (v zadní komůrce dotykový teploměr)

zamrzena při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Odebrané množství RT bylo vždy nahrazeno stejným množstvím nové (čisté) RT. Doba trvání pokusu byla pro certifikaci stanovena na doporučených 24 h (cit.⁴). Po ukončení pokusu byly jednotlivé části aparatury rozebrány, omyty a usušeny.

Experimenty probíhaly za běžné laboratorní teploty a tlaku v laboratořích Ústavu preventivního lékařství Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a na Oddělení analytiky Výzkumného ústavu organických syntéz (VUOS) Rybitví a byl při nich uplatněn stejný postup. Všechny odebrané vzorky receptorové tekutiny byly hodnoceny na jednom pracovišti (VUOS – Oddělení analytiky) metodou HPLC (kapalinový chromatograf Shimadzu Nexera X2 s UV/VIS detekcí).

Chromatografické podmínky stanovení kofeinu: kolona Kinetex XB-C18, $2,6\text{ }\mu\text{m}$, $100 \times 4,6\text{ mm}$ 100 \AA + předkolona; teplota $25\text{ }^{\circ}\text{C}$; mobilní fáze A 25 % methanol; mobilní fáze B 75 % ultračistá voda; průtok 1 ml min^{-1} ; objem nástřiku $30\text{ }\mu\text{l}$; detekce 272 nm ; retenční čas $3,5\text{ min}$.

Chromatografické podmínky stanovení kyseliny benzoové: kolona InertClone $5\text{ }\mu\text{m ODS}(2)$ 150 \AA , $150 \times 4,6\text{ mm}$ + předkolona; teplota $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; mobilní fáze A/B = 50/50 (mobilní fáze A: 10 mM trifluoroctová kyselina/ultračistá voda; mobilní fáze B: 10 mM trifluoroctová kyselina/acetonitril); průtok $1,5\text{ ml min}^{-1}$; objem nástřiku $20\text{ }\mu\text{l}$; vlnová délka 240 nm ; retenční čas $1,78\text{ min}$.

Chromatografické podmínky stanovení testosteronu: kolona Primesep D, $4,6 \times 50\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$ + předkolona; teplota $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; mobilní fáze 30/70/0,2 acetonitril/voda/kyselina mravenčí; průtok 1 ml min^{-1} ; objem nástřiku $30\text{ }\mu\text{l}$; detekce 243 nm ; retenční čas $5,5\text{ min}$. Chromatografické záznamy jednotlivých látek jsou prezentovány

v Doplnku na internetových stránkách časopisu Chemické listy (obr. 1–3 v Doplnku).

Ze získaných hodnot koncentrací testovaných látek v receptorové tekutině v daných časových intervalech byla spočtena absorpce látky v daných intervalech a podíl vstřebaného množství látky v poměru k aplikované dávce (použit počítačový program MS-Excel) a pomocí programu SAMPA¹² stanoveny základní parametry absorpce – flux (množství látky absorbované jednotkou plochy kůže za jednotku času v ustáleném stavu) a lag time (čas nutný k vytvoření ustáleného stavu).

Výsledky

Pro testování byly použity 3 látky s odlišnými absorpčními vlastnostmi – kyselina benzoová, kofein a testosteron.

První testovanou látkou byla kyselina benzoová. Vzhledem k jejím vlastnostem (molární hmotnost $122,12\text{ g mol}^{-1}$, $\log K_{O/W} = 1,87$; blíže viz Doplněk) probíhala její absorpce nejrychleji z námi testovaných látek. Celkem bylo provedeno 7 sérií pokusů absorpce této látky přes kůži prasečího ucha *in vitro*. Výsledky experimentů s absorpcí kyseliny benzoové (flux, lag time a množství vstřebané látky) jsou v tab. I, průběh absorpce (křivka z pokusů série 1) je vidět na grafu v obr. 4.

Druhou testovanou látkou byl kofein (molekulová hmotnost $194,19\text{ g mol}^{-1}$, $\log K_{O/W} = -0,07$). Celkem byly provedeny 3 série pokusů, výsledky ukazují tab. II a obr. 5.

Poslední testovanou látkou byl testosteron (molekulová hmotnost $288,42\text{ g mol}^{-1}$, $\log K_{O/W} = 3,32$).

Tabulka I
Výsledky transdermální absorpce kyseliny benzoové *in vitro* přes plnou kůži prasacího ucha

Pokus	n	Flux [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]			Lag time [h]			Množství vstřebané látky [%]					
		Ar. průměr ^a	Medián	VSO ^b	Rozpětí	Ar. průměr ^a	Medián	VSO ^b	Rozpětí	Ar. průměr ^a	Medián	VSO ^b	Rozpětí
Série 1	8	39,7	38,7	13,4	20,1–60,5	0,3	0,4	0,1	0–0,5	94,8	97,3	11,5	75,6–108,6
Série 2	8	36,9	37,8	9,32	20,4–49,6	0,6	0,5	0,2	0,4–0,9	84,7	86,7	7,1	69,7–93,2
Série 3	8	13,4	14,3	3,78	8,66–18,4	0,1	0,1	0,1	0–0,3	20,4	20,8	2,6	16,2–24,0
Série 4	9	9,88	9,56	2,76	5,86–12,8	0,9	0,9	0,2	0,6–1,2	65,6	72,8	13,4	40,0–82,8
Série 5	8	4,37	4,33	1,56	2,31–6,39	1,8	1,8	0,6	1,2–2,8	56,2	58,1	12,8	40,0–75,0
Série 6	10	19,8	15,1	13,3	4,63–44,3	0,7	0,7	0,5	0–1,5	30,6	31,4	11,1	12,8–44,4
Série 7	8	17,9	18,8	8,31	7,21–30,9	1,6	0,9	2,4	0,1–7,3	73,3	81,7	15,8	48,3–90,6

^a Aritmetický průměr, ^b výběrová směrodatná odchylka

Tabulka II
Výsledky transdermální absorpce kofeinu *in vitro* přes plnou kůži prasacího ucha

Pokus	n	Flux [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]			Lag time [h]			Množství vstřebané látky [%]					
		Ar. průměr ^a	Medián	VSO ^b	Rozpětí	Ar. průměr ^a	Medián	VSO ^b	Rozpětí	Ar. průměr ^a	Medián	VSO ^b	Rozpětí
Série 1	8	1,16	0,75	0,95	0,26–2,67	0,7	0,7	0,7	0–1,8	4,7	4,0	3,0	1,5–10,9
Série 2	9	6,33	6,72	3,99	1,27–11,5	0,9	1,0	0,7	0–1,9	34,7	36,0	15,9	7,6–61,2
Série 3	8	3,05	2,63	1,87	1,22–7,03	1,5	1,6	0,5	0,6–2,0	15,6	14,8	8,6	6,8–32,5

^a Aritmetický průměr, ^b výběrová směrodatná odchylka

Na kůži prasečího ucha byl proveden jen jeden pokus (dáno omezením činnosti laboratoří vzhledem k restriktivním opatřením v souvislosti s neplánovanou epidemií nemoci covid-19 a omezenou dobou trvání grantu). Vzhledem k jeho vlastnostem byla transdermální absorpce nejpomalejší, hodnoty vyšší než mez stanovitelnosti analytické metody byly pouze v posledních dvou odběrových časech, což neumožnilo sestavení křivky absorpce a výpočet charakteristik absorpce fluxu a lag time. Byly však též provedeny pokusy s absorpcí testosteronu přes jiné typy membrány (plná kůže prasečího břicha, plná lidská kůže), více viz Diskuse.

Důležitou podmínkou absorpce je zachování „sink conditions“ (viz Doplněk, kap. 3). Experimentálně zjištěná rozpustnost kyseliny benzoové ve fyziologickém roztoku byla $2,47 \text{ g l}^{-1}$, rozpustnost kofeinu $20,1 \text{ g l}^{-1}$ a rozpustnost testosteronu $0,23 \text{ g l}^{-1}$. Maximální naměřená koncentrace kyseliny benzoové v RT byla $24,9 \text{ mg l}^{-1}$, kofeinu $8,6 \text{ mg l}^{-1}$ a testosteronu $0,5 \text{ mg l}^{-1}$. „Sink conditions“ tudíž byly zachovány ve všech experimentech.

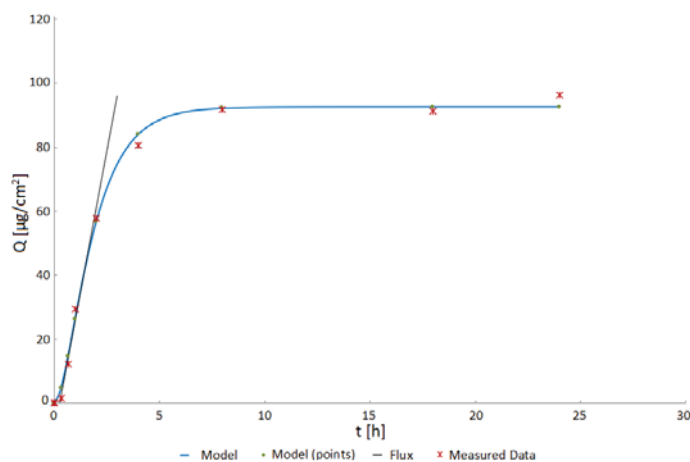
Diskuse

V současné době nejsou známy bližší informace o dermální absorpci většiny chemických látek, proto se při hodnocení zdravotních rizik posuzuje celých 100 % aplikované dávky za absorbovatelné (tzv. „konzervativní scé-

nář“)⁴, což v mnoha případech neodpovídá realitě. Vzhledem k omezenému používání zvířat v experimentech většina těchto informací (ať už pro pracovní nebo životní prostředí, kosmetický a farmaceutický průmysl) bude v budoucnu pocházet z testů *in vitro*. Jejich velký rozvoj začal v 90. letech minulého století, ale bohužel dodnes chybí jednotná metodika k provádění těchto testů, což bylo důvodem i této práce.

Aby bylo možné porovnat výsledky našich experimentů s jinými autory, byla jako vzor pro průběh testu zvolena mezilaboratorní studie provedená van de Sandtem a spol.⁹, která porovnávala absorpci benzoové kyseliny, kofeinu a testosteronu v 10 laboratořích používajících stejný protokol. Ve všech laboratořích byla používána koncentrace testovaných látek 4 mg ml^{-1} (stejná koncentrace byla použita v našich experimentech). Jednotlivá pracoviště používala různé difuzní komůrky (typ, velikost), získané vzorky RT byly hodnoceny centrálně. Doba trvání jejich pokusů byla 24 h (stejně jako v našich experimentech) a byly přesně dané intervaly odběrů RT. V 9 laboratořích používali lidskou kůži (různé tloušťky), v 1 laboratoři kůži potkana. Stručné výsledky studie van de Sandta a spol.⁹ na lidské kůži uvádí tab. III.

Použití lidské kůže pro komerční testování je problematické (z různých důvodů, blíže viz Doplněk, kap. 1), proto byla v naší vyvíjené metodice vybrána jako testovací membrána kůže prasečího ucha, která je lidské kůži

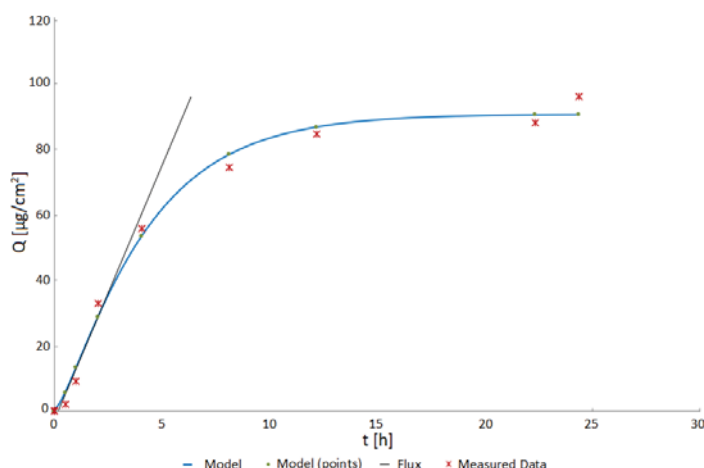


Obr. 4. Graf znázorňující průběh absorpce kyseliny benzoové přes plnou kůži prasečího ucha (pokus série 1, graf vytvořený programem SAMPA¹²; graf z aritmetických průměrů absorpce v jednotlivých FDC v daných časových intervalech)

Tabulka III

Výsledky transdermální absorpce kyseliny benzoové, kofeinu a testosteronu přes lidskou kůži dle van de Sandt a kol.⁹ (rozpětí výsledků získaných při testování transdermální absorpce *in vitro* přes lidskou kůži v 9 laboratořích)

Testovaná látka	Flux [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]	Lag time [h]	Množství vstřebané látky [%]
Kyselina benzoová	2,87–38,2	0–3,5	30,1–102,5
Kofein	0,31–10,4	0,8–6,4	6,5–58,5
Testosteron	0,08–7,82	0,4–9,7	1,3–44,3



Obr. 5. Graf znázorňující průběh absorpce kofeinu přes plnou kůži prasečího ucha (pokus série 1, graf vytvořený programem SAMPA¹²; graf z aritmetických průměrů absorpce v jednotlivých FDC v daných časových intervalech)

svými vlastnostmi nejpodobnější¹³.

V našich experimentech na prasečí kůži byla v souladu s prací van de Sandt a spol.⁹ (na lidské kůži; viz tab. III) nejrychlejší absorpce kyseliny benzoové – v receptorové tekutině byla detekována již při prvním odběru RT (po 20 min) ve všech vzorcích a po zhruba 6–8 h se již její koncentrace v RT nezvyšovala, jak je dobře vidět na obr. 4. Průměrný lag time v našich jednotlivých experimentech byl v rozmezí 0,1–1,8 h (van de Sandt a spol.⁹ uvádí 0–3,5 h). Průměrný flux v našich testech se pohyboval v rozmezí 4,37–39,67 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (van de Sandt a spol.⁹ uvádí 2,87–38,25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$). Také absorpce do RT byla nejvyšší, v průměru bylo v RT nalezeno 17,6–94,8 % aplikované dávky (van de Sandt a spol.⁹ uvádí 30,1–102,5 %). Kyselina benzoová tedy představuje model dobře penetrující hydrofilní látky s malou molekulovou hmotností. Při testování podobných látek lze potom dobu experimentu zkrátit (je doporučováno před vlastním testem látky s neznámými absorpčními vlastnostmi provést pilotní studii a podle jejích výsledků modifikovat dobu trvání testu a intervaly odběrů RT).

Detekovatelná množství kofeinu se v receptorové tekutině objevovala většinou po 1 h trvání absorpce a zvyšování koncentrace probíhalo po celých 24 h trvání pokusu, jak je vidět na obr. 5. Lag time byl v průměru 0,7–7,0 h (van de Sandt a spol.⁹ uvádí 0,8–6,4 h), průměrný flux se v jednotlivých experimentech pohyboval v rozmezí 0,39–6,33 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (van de Sandt a spol.⁹ uvádí 0,31–10,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) a v průměru bylo v RT nalezeno 3,9–34,7 % podané dávky kofeinu (van de Sandt a spol.⁹ uvádí 6,5–58,5 %). Kofein tedy představuje model látky vhodný pro dobu trvání experimentu 24 h.

Nejpomalejší a nejnižší byla absorpce testosteronu. Při testu na kůži prasečího ucha po 24 h nedošlo k jeho absorpci do RT (resp. hodnoty koncentrace testosteronu nalezené pouze v posledních 1–2 odběrech RT neumožňovaly sestavení křivky absorpce). Testosteron tudíž předsta-

vuje model látky, která při použití plné kůže prasečího ucha vyžaduje delší dobu trvání testu než 24 h.

V našich experimentech byly též z důvodů testování vhodnosti a porovnání různých typů membrán provedeny testy s plnou kůží prasečího břicha a plnou lidskou kůží z břicha (tab. IV). V testech na prasečím břichu byla absorpce o něco vyšší, detekovatelná množství umožňující výpočet fluxu a lag time byla nalezená ve 4 komůrkách z 8 použitých. Při testech na lidské kůži byl testosteron nalezen ve všech 8 komůrkách. Detekovatelná množství se začínala objevovat po cca 6–8 h trvání absorpce a zvyšovala se po celou dobu trvání experimentu. Námí zjištěný průměrný lag time pro lidskou a prasečí kůži byl 2,5–3,8 h (van de Sandt a spol.⁹ uvádí 0,04–9,7 h), flux 0,22–3,15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (van de Sandt a spol.⁹ uvádí 0,08–7,82 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$). Do RT se vstřebalo pouze mezi 1,4–2,4 % aplikované dávky (van de Sandt a spol.⁹ uvádí rozpětí 1,3–44,3 %). Námí zjištěné výsledky transdermální absorpce testosteronu *in vitro* na lidské a prasečí kůži korespondovaly s výsledky publikace van de Sandta a spol. pro lidskou kůži. Proto byly výsledky zjištěné v testu na kůži prasečího břicha a na lidské kůži zahrnuty do hodnocení a uznány při certifikaci metodiky jako důkaz funkčnosti modelu.

Rozšířená diskuse pojednávající o vlivu jednotlivých součástí testů transdermální absorpce chemických látek *in vitro* je náplní Doplňku na webových stránkách časopisu Chemické listy.

Závěr

Výstupem námí provedených experimentů je metodika pro provádění testů dermální absorpce chemických látek *in vitro*, která bude používána ve VUOS Rybitví a na Lékařské fakultě UK v Hradci Králové k získávání informací o penetraci různých látek v pracovním nebo životním prostředí a při testování kosmetických nebo léčivých pří-

Tabulka IV
Výsledky transdermální absorpce testosteronu *in vitro* přes plnou kůži prasečího břicha a plnou kůži lidského břicha

Membrána	n	Flux [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]		Lag time [h]		Množství vsťebané látky [%]										
		Ar. průměr ^a	Medián	VSO ^b	Ar. průměr ^a	Medián	VSO ^b	Ar. průměr ^a	Medián	VSO ^b	Ar. průměr ^a	Medián	VSO ^b	Ar. průměr ^a	Medián	VSO ^b
Prasečí břicho	4	3,15	2,62	1,76	1,67–5,70	2,5	2,4	0,4	2,1–3,0	2,4	2,8	1,5	2,4	2,8	1,5	0,2–3,6
Lidská plná	8	0,22	0,21	0,05	0,18–0,32	3,8	4,1	1,2	1,0–5,0	1,4	1,4	0,2	1,4	1,4	0,2	1,2–1,8

^a Aritmetický průměr, ^b výběrová směrodatná odchylka

pravků. Tato metodika – používající neznačené chemické látky a HPLC detekci – byla v systému Správné laboratorní praxe certifikována v březnu 2022.

Internetová verze této práce obsahuje navíc doplňující část. Pro vyhledání plné verze článku včetně příslušného *supplementu* je třeba otevřít aktuální webovou stránku Chemických listů.

Experimenty byly podpořeny grantem Technologické agentury ČR TH03010279 – In vitro kožní penetrace – optimalizace testovacích metod.

Seznam zkratek

BSA	bovinní sérový albumin
FDC	difuzní komůrky (Franz diffusion cells)
RT	receptorová tekutina
TER	elektrický odpor kůže (Transcutaneous Electrical Resistance)
TEWL	transepidermální ztráta vody (Transepidermal Water Loss)
VB	Velká Británie

LITERATURA

- Walter D., Knecht U.: J. Occup. Environ. Hyg. 4, 144 (2007).
- WHO, Environmental Health Criteria 235 – Dermal Absorption: 1. vyd., WHO Press, Geneva 2006.
- WHO, Environmental Health Criteria 424 – Dermal Exposure: 1. vyd., WHO Press, Geneva 2014.
- OECD (2004), Test No. 428: Skin Absorption: In vitro method: OECD Publishing, Paris.
- OECD (2019), OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment No 156 – Guidance Notes on Dermal Absorption: Draft Second Edition. https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/Guidance%20Notes%20Dermal%20Absorption%20156_Oct2019_clean.pdf, staženo 8. 3. 2022.
- EFSA a 12 spoluautorů: EFSA Journal 15, 4873 (2017).
- Diembeck W., Beck H., Benech-Kieffer F., Courtellemont P., Dupuis J., Lovell W., Paye M., Spelenger J., Steiling W.: Food. Chem. Toxicol. 37, 191 (1999).
- Franz T. J.: J Invest Dermatol 64, 190 (1975).
- van de Sandt a 17 spoluautorů: Regul. Toxicol. Pharmacol. 39, 271 (2004).
- Duracher L., Blasco L., Hubaud J. C., Vian L., Marti-Mestres G.: Int. J. Pharmacol. 374, 39 (2009).
- Davies D. J., Ward R. J., Heylings J. R.: Toxicol. In Vitro 18, 351 (2004).
- Bezrouk A., Fiala Z., Kotingová L., Krulichová I. S., Kopečná M., Vávrová K.: Toxicol. In Vitro 44, 361 (2017).
- Jacobi U., Kaiser M., Toll R., Mangelsdorf S., Audring H., Ostberg N., Sterry W., Lademann J.: Skin. Res. Technol. 13, 19 (2007).

L. Kotingová^a, Z. Nývltová^b, Z. Rösslerová^b, L. Bíšková^b, J. Volková^b, A. Fibír^c, J. Kořínková^d, L. Moravcová^e, and P. Plodíková^c (^a Charles University, Medical Faculty in Hradec Králové, Department of Preventive Medicine, ^b VUOS Rybitví, ^c University Hospital Hradec Králové, ^d University of Pardubice, Faculty of Chemical Technology, Institute of Environmental and Chemical Engineering, ^e University of Pardubice, Faculty of Chemical Technology): **Preparation of Certified Methodology for Testing Transdermal Absorption of Chemicals *in vitro***

This publication presents the preparation of a certified methodology for *in vitro* transdermal absorption testing of chemicals and highlights the various pitfalls in their implementation. Vertical diffusion cells (Franz cells) were used to test the dermal absorption of caffeine, benzoic acid, and testosterone across a penetration membrane (porcine ear skin), while the receptor fluid samples were evaluated by HPLC. The designed methodology was certified in 2022 in the Good Laboratory Practice system and will be used at the VUOS Rybitví and at the Medical Faculty of the Charles University in Hradec Králové to assess the dermal absorption of various substances in the environment and occupational surroundings.

Keywords: skin absorption, *in vitro*, diffusion cells, human skin, pig skin, caffeine, benzoic acid, testosterone

- Kotingová L., Nývltová Z., Rösslerová Z., Bíšková L., Volková J., Fibír A., Kořínková J., Moravcová L., Plodíková P.: Chem. Listy 116, 751–758 (2022).
- <https://doi.org/10.54779/chl20220751>

Acknowledgements

This work was supported by grant from the Technology Agency of the Czech Republic (TA CR), Grant number: TH03010279.



Rektor Vysoké školy chemicko-technologické v Praze vyhláší, ve smyslu § 49 odst. 5 a 6 Zákona 111/1998 Sb., přijímací řízení pro akademický rok 2023/2024 do následujících doktorských studijních programů uskutečňovaných na fakultách VŠCHT Praha:

Fakulta chemické technologie

Studijní programy:

Chemie a chemické technologie
Chemie a technologie materiálů
Chemie
Bioinformatika
Konzervační vědy v péči o hmotné kulturní dědictví

Studijní program s oborem dizertačních prací:

Syntéza a výroba léčiv - Léčiva a biomateriály

Studijní programy typu double degree (dvojitý diplom)
ve spolupráci se zahraničními vysokými školami:

Chemie a chemické technologie
Chemie a technologie materiálů
Chemie

Fakulta technologie ochrany prostředí

Studijní programy:

Chemie a technologie ochrany životního prostředí
Energie a paliva

Studijní program typu double degree (dvojitý diplom)
ve spolupráci se zahraničními vysokými školami:

Chemie a technologie ochrany životního prostředí

Fakulta potravinářské a biochemické technologie

Studijní programy:

Mikrobiologie
Biotechnologie
Chemie a technologie potravin
Biochemie a bioorganická chemie
Potraviny a přírodní produkty

Studijní programy typu double degree (dvojitý diplom)
ve spolupráci se zahraničními vysokými školami:

Biotechnologie
Biochemie a bioorganická chemie

Fakulta chemicko-inženýrská

Studijní programy:

Chemické a procesní inženýrství
Chemie
Molekulární chemická fyzika a sensorika
Měření a zpracování signálů v chemii

Studijní program s oborem dizertačních prací:

Syntéza a výroba léčiv - Léčiva a biomateriály

Studijní programy typu double degree (dvojí diplom)
ve spolupráci se zahraničními vysokými školami:

Chemické a procesní inženýrství
Chemie

Všechny doktorské studijní programy typu double degree (dvojí diplom) ve spolupráci se zahraničními vysokými školami jsou uskutečňovány prezenční formou.

Všechny ostatní doktorské studijní programy jsou uskutečňovány formou prezenční nebo kombinací prezenční a distanční formy.

Standardní doba studia v DSP je čtyři roky. V doktorských studijních programech uskutečňovaných v českém jazyce může student studovat s podporou stipendia po celou standardní dobu studia v prezenční formě.

Všechny inzerované doktorské studijní programy s výjimkou programu Konzervační vědy v péči o hmotné kulturní dědictví jsou akreditovány rovněž pro uskutečňování v anglickém jazyce. Za studium ve studijním programu uskutečňovaném v cizím jazyce je výnosem rektora vyměřen poplatek.

Přihlášky ke studiu na předepsaném formuláři včetně povinných příloh, uvedených na webových stránkách VŠCHT Praha, a doplněné posudkem zdravotní způsobilosti ke studiu ve zvoleném oboru dizertační práce podávejte nejpozději **do 15. dubna 2023**.

Pro studijní programy typu double degree je vyhlášen první termín pro podávání přihlášek **do 28. února 2023**.

Přihlášky podávejte na děkanáty příslušných fakult, Technická 5, 166 28 Praha 6.

V Praze, dne 11. října 2022



Ph.D. studium na Agronomické fakultě MENDELU

Vyberte si z nabídky doktorského studia a nastartujte vědeckou kariéru na Mendelově univerzitě v Brně!

Jako doktorandi se zapojíte do výzkumných projektů a pro svou práci získáte špičkové vybavení v **moderních laboratořích**. Na Agronomické fakultě vás vždy podpoříme. Své znalosti a dovednosti můžete nad rámec studia rozvíjet na tematických seminářích, workshopech nebo mezinárodních **letních školách**. Poznejte kapacity v oboru a vyjedte do zahraničí, nabízíme desítky destinací po celém světě. Pro studenty doktorského studia pořádáme **mezinárodní konferenci MendelNet** a výzkumné projekty podporujeme v rámci Interní grantové agentury. Studujte **#doktorát_na_afmendlu** a pomozte svět udělat lepším.

Co u nás můžete studovat?

- Aplikovaná a krajinná ekologie
- Aplikovaná bioklimatologie
- Aplikovaná zoologie
- Biologická chemie
- Molekulární biologie, genetika a fyziologie živočichů
- Molekulární fyziologie, genetika a biotechnologie rostlin
- Obecná produkce rostlinná
- Obecná a speciální zootechnika
- Provoz strojů a zemědělských technických systémů
- Rybářství a hydrobiologie
- Speciální produkce rostlinná
- Výživa a krmení zvířat

4 roky studia - v prezenční i kombinované formě

Zjistěte víc

af.mendlu.cz

 [af.mendlu](https://www.facebook.com/af.mendlu)

 [af.mendlu](https://www.instagram.com/af.mendlu)





PŘÍRODOVĚDECKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova

 **Metrohm**
Česká republika



METROHM Česká republika s.r.o.
ve spolupráci
s Odbornou skupinou analytické chemie
a
Odbornou skupinou elektrochemie
České společnosti chemické
vyhlašuje

12. ročník soutěže Cena Metrohm 2023

A. Cena Metrohm za nejlepší publikaci mladého chemika (do 35 let).

Uděljuje se 5 cen, každá dotovaná částkou 10 000 Kč:

3 ceny v oblasti elektroanalytické chemie

1 cena v oblasti UV-Vis-NIR spektroskopie a Ramanovy spektrometrie

1 cena v oblasti kapalinové chromatografie pro separaci iontových a polárních látek

Soutěžící necht' zašlou pdf-verzi své publikace, vyšlé v roce 2022, e-mailem na adresy barek@natur.cuni.cz a peter.barath@metrohm.cz spolu se svými identifikačními údaji (příjmení, jméno, pracoviště, datum narození, případně členské číslo České společnosti chemické) do 31. prosince 2022. Do předmětu prosíme uvést Cena Metrohm 2023.

B. Cena firmy Metrohm za celoživotní přínos k rozvoji elektroanalytické chemie.

Uděljuje se jediná cena, dotovaná částkou 20 000 Kč. Nominační návrh se stručným zdůvodněním v rozsahu cca 2 stránky může zaslat jednotlivec i instituce na emailové adresy barek@natur.cuni.cz a peter.barath@metrohm.cz do 31. prosince 2022.

O udělení ceny bude rozhodovat komise ve složení: Ing. P. Barath, prof. J. Barek, prof. J. Labuda, prof. J. Ludvík, prof. L. Trnková, prof. P. Janoš, prof. P. Matějka. Rozhodnutí této komise je definitivní a nepodléhá žádnému dalšímu schvalování jinými orgány.

Vyhlášení vítězů této soutěže proběhne na semináři firmy Metrohm Česká republika na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze v únoru 2023. Přesné datum bude oznámeno později. Budeme průběžně informovat e-mailem a na www stránkách firmy Metrohm, Chemických listů a České společnosti chemické.

Za Metrohm Česká republika s.r.o.

Ing. Peter Barath, Ph.D.

Ředitel společnosti

Za Odbornou skupinu analytické chemie
České společnosti chemické

prof. RNDr. Jiří Berek, CSc.

Vedoucí UNESCO laboratoře elektrochemie životního prostředí
Katedra analytické chemie PřF UK Praha

OBSAH**ÚVODNÍK**

Nebyla to jen elektrolytická disociace 717
P. Chuchvalec

REFERÁTY

Eponyma v laboratorní technice 719
K. Nesměrák a R. Chalupa

Nejasnosti v předpisech věnovaných bezpečnosti při vědomé práci s biologickými agens 730
H. Kubátová

Význam a kontrola nukleárního procesu pro krystalizaci farmaceutických substancí 737
R. Gabriel, A. Bártová, D. Šahnič a B. Kratochvíl

PŮVODNÍ A METODICKÉ PRÁCE

Zkušenosti s přípravou ⁶⁸Ga-PSMA-11 746
M. Budinsky, P. Vysinsky, Z. Rehak a J. Adam

Příprava certifikované metodiky testování transdermální absorpce chemických látek *in vitro* 751
L. Kotingová, Z. Nývltová, Z. Rösslerová,
L. Bíšková, J. Volková, A. Fibír, J. Kořínková,
L. Moravcová a P. Plodíková

CONTENTS**EDITORIAL**

It Was Not Only the Electrolytical Dissociation 717
P. Chuchvalec

REVIEW ARTICLES

Eponyms in Laboratory Equipment 719
K. Nesměrák and R. Chalupa

Ambiguities in Regulations Aimed at Safety in Intentional Work with Biological Agents 730
H. Kubátová

The Importance and Control of the Nucleation Process for the Crystallization of Pharmaceutical Substances 737
R. Gabriel, A. Bártová, D. Šahnič, and B. Kratochvíl

ORIGINAL AND METHODOLOGICAL PAPERS

Experience with Preparing of ⁶⁸Ga-PSMA-11 746
M. Budinsky, P. Vysinsky, Z. Rehak, and J. Adam

Preparation of Certified Methodology for Testing Transdermal Absorption of Chemicals *in vitro* 751
L. Kotingová, Z. Nývltová, Z. Rösslerová,
L. Bíšková, J. Volková, A. Fibír, J. Kořínková,
L. Moravcová, and P. Plodíková

eXperientia
NADACE

Via Chimica

cena pro student(k)y chemie

Jste studentem/studentkou české vysoké školy v bakalářském nebo magisterském studiu a máte originální práci v oboru chemie?

cena 50 000 Kč
1 laureát/ka ročně

přihlaste se do 15. února 2023

www.experientia.cz

UCENÁ SPOLEČNOST
ČESKÉ REPUBLIKY

CHEMICKÉ LISTY • ročník/volume 116 (2022), čís./no. 12 • LISTY CHEMICKÉ, roč./vol. 146, ČASOPIS PRO PRŮMYSL CHEMICKÝ, roč./vol. 132 • ISSN 0009-2770, ISSN 1213-7103 (e-verze) • evidenční číslo MK ČR E 321 • Vydává Česká společnost chemická jako časopis Asociace českých chemických společností ve spolupráci s VŠCHT Praha, s ČSPCH a ÚOCHB AV ČR za finanční podpory Rady vědeckých společností ČR, Akademie věd ČR, Nadace Český literární fond a kolektivních členů ČSCH • IČO 444715 • Published by the Czech Chemical Society • VEDOUČÍ REDAKTOR/EDITOR-IN-CHIEF: V. Vyskočil • REDAKTOŘI/EDITORS: J. Barek, E. Benešová, P. Drašar, P. Holý, P. Chuchvalec, M. Jurášek, Z. Kolská, B. Kratochvíl, J. Masák, J. Podešva, P. Šmejkal; Bulletin: P. Drašar; Webové stránky: R. Liboska, V. Vyskočil • ZAHRAČNÍ A OBLASTNÍ REDAKTOŘI/FOREIGN AND REGIONAL EDITORS: F. Švec (USA) • TECHNICKÁ REDAKTORKA/EDITORIAL ASSISTANT: R. Řápková • REDAKČNÍ RADA/ADVISORY BOARD: K. Bláha, L. Červený, E. Dibuszová, L. Grubhoff, J. Hanika, Z. Havlas, M. Hof, Z. Hostomský, J. Káš, M. Koman, P. Konvalinka, J. Kotek, J. Koubek, J. Málek, P. Matějka, K. Melzoch, V. Pačes, M. Pospíšil, V. Růžička, P. Slaviček, I. Stibor, V. Šimánek, J. Zima, T. Zima • ADRESA PRO ZASÍLÁNÍ PŘÍSPĚVKŮ/MANUSCRIPTS IN CZECH, SLOVAK OR ENGLISH CAN BE SENT TO: Chemické listy, Novotného Lávka 5, 116 68 Praha 1; tel./phone +420 221 082 370, e-mail: chem.listy@csvts.cz • INFORMACE O PŘEDPLATNÉM, OBJEDNÁVKY, PRODEJ JEDNOTLIVÝCH ČÍSEL A INZERCE/INFORMATION ADS: Sekretariát ČSCH, Novotného lávka 5, 116 68 Praha 1; tel. +420 221 082 383, e-mail: chem.spol@csvts.cz, chem.ekonom@csvts.cz • PLNÁ VERZE NA INTERNETU/FULL VERSION ON URL: <http://www.chemicke-listy.cz> • TISK: TG TISK s.r.o., 5. května 1010, 563 01 Lanškroun • SAZBA, ZLOM: ČSCH, Chemické listy • Copyright © 2022 Chemické listy/Česká společnost chemická • Cena výtisku 180 Kč, roční plné předplatné 2022 (12 čísel) 1810 Kč, individuální členské předplatné pro členy ČSCH 900 Kč. Roční předplatné ve Slovenské republice 96 EUR (doručování via SCHS), individuální členské předplatné pro členy ČSCH 73 EUR (doručování via SCHS), 96 EUR + poštovné (individuální doručování), ceny jsou uvedeny včetně DPH • DISTRIBUTION ABROAD: KUBON & SAGNER, POB 34 01 08, D-80328 Munich, FRG • This journal has been registered with the Copyright Clearance Center, 2322 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA, where the consent and conditions can be obtained for copying the articles for personal or internal use • Pokyny pro autory najdete na <http://www.chemicke-listy.cz>, zkratky časopisů podle Chemical Abstract Service Source Index (viz <http://cassi.cas.org/search.jsp>) • Chemické listy obsahující Bulletin jsou zasílány zdarma všem individuálním a kolektivním členům ČSCH a ČSPCH v ČR i zahraničí, do všech relevantních knihoven v ČR a významným představitelům české chemie a chemického průmyslu; v rámci dohod o spolupráci i členům dalších odborných společností • Molekulární námět na obálce: V. Spiwok • Dáno do tisku 28.11.2022.

Úvodníky

Editorials

Úvodní slovo předsedy ČSCH (T. Navrátil)	1
100 let od zrodu polarografie (J. Barek)	97
Pojďme tvořit grafické abstrakty (M. Jurášek, E. Benešová a V. Vyskočil)	99
Ženy v české chemii (J. Barek)	145
Diktát hrubých ukazatelů snižuje kvalitu výuky (P. Drašar)	201
Květen – měsíc lásky a vědy (P. Šmejkal)	285
100 let od první publikace o polarografii v Chemických listech (J. Barek)	333
Nahradíme lithium vodíkem? (P. Holý)	393
Záhady polyamidů a mezilidská chemie (M. Raab, M. Hrubý a T. Hamsová)	469
Predátorské časopisy podruhé (B. Kratochvíl a J. Jirát)	517
70 let Vysoké školy chemicko-technologické v Praze (P. Matějka)	565
Vážené čtenářky, vážení čtenáři (J. Petr)	661
Nebyla to jen elektrolytická disociace (P. Chuchvalec)	717

Referáty

Review Articles

D. Milde: Metrologické aspekty v analytické chemii: Stanovení kovů ve vodách	4
J. Novák a V. Havlíček: Dereplikace látek a <i>de novo</i> charakterizace malých molekul z hmotnostních spekter	11
V. Pliska, A. Pařízek a M. Flegel: Neurohypofyzární peptidy v lékařství z pražských a švédských laboratoří. Část I: historie výzkumu a počátky produkce lékových forem	20
J. Karas, D. Vetchý a J. Gajdziok: Práškové částice pro plicní podání	28
V. Durďák, M. Martinec a R. Škarohlíd: Membránové kontakty a jejich aplikační potenciál	35
V. Pliska, A. Pařízek a M. Flegel: Neurohypofyzární peptidy v lékařství z pražských a švédských laboratoří. Část II: desmopressin, terlipressin, carbetocin – farmakologie a klinické aplikace	101
J. Rejčková, J. Macák a L. Nachmilner: Úložný obalový soubor pro vyhořelé jaderné palivo	110
M. Jurášek, L. Stárka a P. Drašar: O hormonu mládí	115
P. Čiháková, J. Zuzáková a J. Řihová Ambrožová: Využití nanočástic stříbra při úpravě, čištění a recyklaci vod	119
M. Kulišová a I. Kolouchová: Mykotoxigenní rody mikromycet kontaminující potraviny a krmiva	129
K. Kalíková, D. Folprechtová a Z. Kadlecová: Sub/superkritická fluidní chromatografie pro analýzu chirálních sloučenin	146
M. Krečmerová: Od 5-azapyrimidinové chemie k thiadiazolům	152
M. Martinková: Nová role hemu ve zdraví a nemoci – hemové sensorové proteiny	163
M. Zatloukalová: Využití 3D-lipidových matic pro začlenění a stabilizaci biologicky aktivních molekul	172
K. Kolouchová a O. Groborz: Multiresponzivní polymerní kontrastní činidla pro ¹⁹ F MRI na bázi poly[N-(2,2-difluorethyl)akrylamidu]	180
A. Mitterrová: Role a zastoupení žen v české chemii, zejména na VŠCHT Praha	187
L. Rýček: Totální syntéza přírodních látek: případové studie pro zhodnocení nových syntetických metod, objasnění strukturálních aspektů a vývoj léčiv	204
J. Podešva, M. Dušková Smrčková a O. Trhliková: Role derivátů hydantoinu při syntéze polyaspartátů	215
M. Jurášek a P. Drašar: O zázraku přírody z řepkového pylu	223
E. Švábenská a P. Roupová: Skryté nebezpečí ořetrových částic	228
E. Timkina, O. Maťátková a I. Kolouchová: Odolnost na ionizující záření u zástupců kmene Actinobacteria	235
P. Holý: O českých názvech prvků a jejich značkách	242
J. Fišnar a Z. Réblová: Vitamin E – známý či neznámý?	287
M. Jurášek a P. Drašar: Kurkuma, žlutý zázrak z Východu	293
J. Kratochvíl, Z. Plzák a J. Vilímec: Normy jako informační zdroj pro laboratoře	296
K. Kaniaková, H. Hronská, D. Šilhárová a M. Rosenberg: Limonén a jeho oxidované deriváty: vlastnosti, aplikace a biotechnologická produkce	301

<i>A. Kutová a V. Švorčík</i> : Bakteriální nanocelulosa a její medicínské využití	308
<i>A. Lukáčová a M. Vesteg</i> : Mnohonásobné nezávislé straty schopnosti fotosyntézy v evolúci eukaryotov a metabolismus nefotosyntetických plastidov	316
<i>Z. Kodeš, A. Čejková a I. Kolouchová</i> : Možnosti inhibice mikrobiálního biofilmu	335
<i>T. Wangle, M. Vilémová a V. Tyrpekl</i> : Metody slinování za asistence elektrického pole/proudu	343
<i>K. Nesměřák a R. Chalupa</i> : Marcel Proust: Hledání chemie v jeho díle. Autor a jeho velký chemický román	348
<i>O. Keresteš a M. Pohanka</i> : Enzymové biosenzory pro stanovení pesticidů v životním prostředí	358
<i>M. Holíčková, P. Ondřejíčková, V. Kařková, a V. Cyprichová</i> : Fytosteroly a sterylglukozidy v postfermentačnom kukuričnom oleji a ich vplyv na kvalitu biopalív	365
<i>L. Ungvarská Maľučká a J. Csöllei</i> : Návrh štruktúry, syntéza a biologická aktivita nových karbamátových inhibítorov cholinesteráz	372
<i>E. Procházková</i> : Využití pokročilých metod NMR spektroskopie pro studium struktury a vlastností malých molekul	395
<i>H. Horváthová, K. Dercová, M. Tlčíková a M. Hurbanová</i> : Biologická syntéza nanočastic: Rastlinné bionanočastice na báze železa pre remediáciu kontaminovaného životného prostredia	405
<i>E. Balažová, A. Balažová a M. Obložinský</i> : Epigenetické modifikácie v rastlinách – význam vo fosfolipidovej signalizácii a sekundárnom metabolizme	416
<i>I. Hagarová</i> : Spojenie extrakcie s využitím teploty zákalu micelárných roztokov s elektrotermickou atómovou absorpčnou spektrometriou	423
<i>S. Rádl, O. Dammer a L. Ríďvan</i> : Budou léčivy budoucnosti malé molekuly nebo biologická léčiva?	471
<i>K. Rusiňáková, M. Kirchner a S. Hrouzková</i> : Analytické metody na detekciu kontaminantov v kôrovcoch a mäkkýšoch	481
<i>Z. Malinovská, E. Čonková, P. Váczí a M. Proškovcová</i> : Azolová rezistencia kvasiniek rodu <i>Candida</i>	494
<i>A. Vokál</i> : Chemické aspekty bezpečnosti hĺbinného úložiska	501
<i>M. Jurásek a P. Drašar</i> : Zázvor, z jídelního stolu rovnou do lékárny	519
<i>M. Harčárová, P. Naď a M. Proškovcová</i> : Najvýznamnejšie sekundárne metabolity rodu <i>Aspergillus</i>	522
<i>I. Gerhardtová, J. Sokol, M. Maliarová, N. Martinka a T. Jankech</i> : Stanovenie biogénnych aminov vo vzorkách potravín a nápojov	528
<i>V. Vozáriková</i> : Onkogénne formy izocitrátdehydrogenázy: Mechanizmy karcinogenézy a vzniku rezistencie na chemoterapeutiká	536
<i>B. Kratochvíl</i> : Fakulta chemické technologie – vlnková loď VŠCHT Praha	566
<i>J. Čejková</i> : O Fakultě chemicko-inženýrské	574
<i>K. Cíahotný a J. Wanner</i> : Historie Fakulty technologie ochrany prostředí VŠCHT Praha	581
<i>J. Káš</i> : 70 let samostatné Vysoké školy chemicko-technologické v Praze	589
<i>E. Pospíšilová a T. V. Shishkanova</i> : Stanovení syntetických kationů v biologických vzorcích moderními separačními a elektrochemickými metodami	592
<i>G. Broncová a T. Slaninová</i> : Metody vizualizace latentních otisků prstů na nábojnicích	599
<i>Z. Kolská</i> : Za co vděčím VŠCHT Praha? 35 let spolupráce v oblasti odhadových metod a přípravy a charakterizace nanostrukturovaných materiálů	607
<i>P. Drašar, P. Chuchvalec a Z. Bělohav</i> : Tři pováleční předsedové Československé společnosti chemické	614
<i>M. Novák</i> : Stručný nástin vývoje chemického názvosloví	617
<i>A. Miškovská a A. Čejková</i> : Eukaryotické mikroorganismy jako biologické továrny na přípravu nanočastic kovů	662
<i>M. Jurásek, A. Rybka, L. Opletal a P. Drašar</i> : O chmelových hlávkách do zlatavého moku	668
<i>K. Hamalová a Z. Kolská</i> : Membrány se smíšenou maticí pro záchyt oxidu uhličitého	672
<i>M. Šusterová a P. Sysel</i> : Polyimidy na báze surovin z obnovitelných zdrojov	681
<i>K. Nesměřák a R. Chalupa</i> : Eponyma v laboratorní technice	719
<i>H. Kubátová</i> : Nejasnosti v předpisech věnovaných bezpečnosti při vědomé práci s biologickými agens	730
<i>R. Gabriel, A. Bártová, D. Šahnič a B. Kratochvíl</i> : Význam a kontrola nukleárního procesu pro krystalizaci farmaceutických substancí	737

Původní a metodické práce

Original and Methodical Papers

<i>E. Salanci, F. Andriamainty, D. Adamove a R. Mikláš</i> : Štúdium vplyvu chloridov a bromidov na kritickú micelovú koncentráciu a parciálny mólový objem kvartérnej amóniovej soli	42
<i>K. Svoboda, T. Ružovič, M. Pohořelý, M. Hartman a M. Šyc</i> : Odstraňování rtuti z kyselých roztoků chloridu rtuťnatého sorbenty připravenými katalyzovanou vulkanizací rostlinných olejů	48
<i>E. Balážová, A. Čižmarová, M. Baláž, N. Daneu, A. Salayová, Z. Bedlovičová a E. Tkáčiková</i> : Zelená syntéza strieborných nanočastic a ich antibakteriálna aktivita	135

<i>M. Martinec a P. Machač</i> : Testování sorbentů pro odstranění kyselých plynů ze zplyňování biomasy	324
<i>R. Kalousková, L. Malinová, V. Benešová a J. Brožek</i> : Hodnocení stability PVC knižních desek	381
<i>A. Jarošová, Š. Čorňák, M. Kučera a M. Jandlová</i> : Změny koncentrace esterů kyseliny ftalové v plastových materiálech vozidla v průběhu používání	509
<i>V. Hisira, M. Kadaši, R. Klein, L. Mesarčová a J. Pošivák</i> : Biokumulácia medi, železa a zinku u voľne žijúcich prežívavcov v regióne stredného Gemera	543
<i>J. Petrus, T. Grondžák, J. Čepová, K. Dunovská, B. Hosnedlová, J. Beroušek, R. Průša, R. Kizek a E. Klapková</i> : Stanovení remdesiviru pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní detekcí u pacienta s infekcí SARS-CoV-2	687
<i>E. Šviráková, K. Loupancová a I. Němečková</i> : Aplikace metody LAMP pro detekci nežádoucích bakterií v syrovátce	693
<i>M. Budínský, P. Vysínský, Z. Rehak a J. Adam</i> : Zkušenosti s přípravou ⁶⁸ Ga-PSMA-11	746
<i>L. Kotingová, Z. Nývltová, Z. Rösslerová, L. Bíšková, J. Volková, A. Fibír, J. Kořínková, L. Moravcová a P. Plodíková</i> : Příprava certifikované metodiky testování transdermální absorpce chemických látek <i>in vitro</i>	751

Chemický průmysl

Chemical Industry

<i>J. Vlachý</i> : Ocenění inovačního potenciálu nových materiálů	432
<i>M. Šilhan a P. Polívka</i> : Současné a plánované výrobní kapacity a využití nízkoemisního vodíku v EU	548

Výuka chemie

Education in Chemistry

<i>M. Ganajová, I. Sotáková, Z. Dzuríšinová a H. Čtrnáctová</i> : Systémové úlohy vo výučbe anorganickej chémie	552
<i>P. Distler, M. Teplá, P. Teplý a J. Škoda</i> : Efektivní využití uvolněných úloh z PISA testování na rozvoj vyšších kognitivních úrovní a přírodovědné gramotnosti žáků ve výuce chemie	700
<i>L. Novák, M. Šilhan a Jiří Hanika</i> : Přečtovodá cesta chemického průmyslu podle EU	705

Diskuse

Discussion

<i>M. Novák</i> : Vážená redakce	437
<i>J. Barek</i> : Proč si vážím VŠCHT Praha	626

Bulletin Asociace českých chemických společností

Od PET lahví k dobrotám (<i>P. Holý a E. Benešová</i>)	61
Studium skleníkového jevu před 165 a 160 roky (<i>Z. Slanina</i>)	65
Zkušenosti z projektového přístupu ve výuce technologických předmětů na VŠCHT Praha – výuka pro praxi (<i>H. Kittel</i>)	67
Mnemotechnická douška (<i>M. Vecka</i>)	71
Pandemie připravila školství zajímavé výzvy, shodli se odborníci na vzdělávací konferenci v Litvínově (<i>R. Čukatová, T. Herink, P. Holzhauser, K. Stejskalová, R. Balounová, T. Daňhelka a O. Ryparová</i>)	73
<i>P. Holý</i> : Česko má nový surovinový poklad	257
<i>A. Mittnerová</i> : Mezinárodní mobility vědecko-výzkumných pracovníků, nové podpůrné nástroje na VŠCHT Praha ..	259
<i>M. Raab, M. Hrubý a J. Vrabcová</i> : Bronz – jak se potkává chemie s metalurgií, fyzikou materiálů a sociální antropologií	262
<i>K. Nesměrák a R. Chalupa</i> : Pět analytických centenarií Přírodovědecké fakulty UK	441
<i>Z. Slanina</i> : Po 111 letech: elektrická supravodivost za (prakticky) pokojové teploty	445
<i>R. Řápková a P. Drašar</i> : Funkcionáři Československé a České společnosti chemické po roce 1965	631
<i>P. Drašar</i> : Krátký příběh nejstaršího českého chemického časopisu a jeho pokračování	638
Ze života chemických společností	80, 266, 447, 640
Odborná setkání	80, 267, 449, 642
Akce v ČR a v zahraničí	80, 269, 450, 642
Rozhovor.....	645
Recenze	86, 270, 451, 646
Evropská koutek	271, 452, 647
Zákony, které ovlivní život chemiků	87
Zprávy	88, 271, 453, 650
Členská oznámení a služby	90, 457
Osobní zprávy	91, 273, 458, 651
Výročí a jubilea	94, 279, 464, 655

Czech Chemical Society Symposium Series Ročník 20

1. XXI st Interdisciplinary Meeting of Young Researchers and Students in the Field of Chemistry, Biochemistry, Molecular Biology, and Biomaterials, Milovy, 16–19 May 2022	1
2. 19th Radiochemical Conference, Mariánské Lázně, 15–20 May 2022	53
3. Imunoanalýza 2022, XXXVI. Lubochňa, 13. 6. – 17. 6. 2022	165
4. 74. sjezd chemických společností, Olomouc, 4. 9. – 7. 9. 2022	179
5. Cena Karla Štulíka, Praha, Mendelova univerzita v Brně, 9. 2. 2022	315
6. National Institute of Virology and Bacteriology Meeting, Kutná Hora, November 30 – December 2, 2022.....	345

Autorský rejstřík 116 (2022)

Author Index 116 (2022)

(úv) úvodník, (ref) přehledný referát, (pmp) původní a metodické práce, (ch.p.) chemický průmysl, (rec) recenze, (os.zp.) osobní zprávy, (s) odborná setkání, (v.ch.) výuka chemie, (d) diskuse, (z) zprávy, (b) bulletin

- Adam J.: (pmp) 746
Adamove D.: (pmp) 42
Andriamainty F.: (pmp) 242
Baláž M.: (pmp) 135
Balažová A.: (ref) 416
Balažová E.: (ref) 416
Balážová E.: (pmp) 135
Balounová R.: (b) 73
Barek J.: (b) 271, 447, 452, 458, 640, (d) 626, (os.zp.) 92, 276, (s) 84, 85, 449, (úv) 97, 145, 333
Bártová A.: (ref) 737
Bedlovičová Z.: (pmp) 135
Bělohav Z.: (ref) 614
Beneš V.: (os.zp.) 93
Benešová E.: (b) 61, (úv) 99
Benešová V.: (pmp) 381
Beroušek J.: (pmp) 687
Biely P.: (os.zp.) 277
Bíšková L.: (pmp) 751
Broncová G.: (ref) 599
Brožek J.: (pmp) 381
Budinsky M.: (pmp) 746
Ciahotný K.: (ref) 581
Cibulka R.: (b) 459
Csöllei J.: (ref) 372
Cyprichová V.: (ref) 365
Čejková A.: (ref) 335, 662
Čejková J.: (ref) 574
Čepová J.: (pmp) 687
Čiháková P.: (ref) 119
Čižmárová A.: (pmp) 135
Čonková E.: (ref) 494
Čorňák Š.: (pmp) 509
Čtrnáctová H.: (v.ch.) 552
Čukatová R.: (b) 73
Dammer O.: (ref) 471
Daneu N.: (pmp) 135
Daňhelka T.: (b) 73
Dercová K.: (ref) 405
Distler P.: (v.ch.) 700
Drašar P.: (b) 461, 631, 638, 647, 648, (os.zp.) 653, (ref) 115, 223, 293, 519, 614, 668, (úv) 201
Dunovská K.: (pmp) 687
Durd'ák V.: (ref) 35
Dušková Smrčková M.: (ref) 215
Dzurišinová Z.: (v.ch.) 552
Effenberg R.: (b) 461
Fibír A.: (pmp) 751
Filip V.: (b) 463
Fišnar J.: (ref) 287
Flegel M.: (ref) 20, 101
Fojta M.: (b) 641, (s) 81, 83
Folprechtová D.: (ref) 146
Fukal L.: (os.zp.) 652
Gabriel R.: (ref) 737
Gajdziok J.: (ref) 28
Ganajová M.: (v.ch.) 552
Gerhardtová I.: (ref) 528
Groborz O.: (ref) 180
Grondžák T.: (pmp) 687
Hagarová I.: (ref) 423
Hamalová K.: (ref) 672
Hamsová T.: (úv) 469
Hanika J.: (ch.p.) 705, (rec) 451
Hanusek J.: (os.zp.) 653
Harčárová M.: (ref) 522
Hartman M.: (pmp) 48
Havlíček V.: (ref) 11
Heger T.: (s) 267
Herink T.: (b) 73
Hisira V.: (pmp) 543
Hof M.: (b) 460
Holíčková M.: (ref) 365
Holý P.: (b) 61, 257, (ref) 242, (úv) 393
Holzhauser P.: (b) 73
Horváthová H.: (ref) 405
Hosnedlová B.: (pmp) 687
Hostomský Z.: (os.zp.) 93
Hrabal R.: (rec) 270
Hronská H.: (ref) 301
Hrouzková S.: (ref) 481
Hrubý M.: (b) 262, (úv) 469
Hurbanová M.: (ref) 405
Chalupa R.: (b) 441, (ref) 348, 719, (z) 456
Chuchvalec P.: (os.zp.) 654, (ref) 614, (úv) 717
Illnerová H.: (os.zp.) 92
Jandlová M.: (pmp) 509
Jankech T.: (ref) 528
Jarošová A.: (pmp) 509
Jiráť J.: (úv) 517
Jurák J.: (os.zp.) 275
Jurášek M.: (ref) 115, 223, 293, 519, 668, (úv) 99
Kadaši M.: (pmp) 543
Kadlecová Z.: (ref) 146
Kafková V.: (ref) 365
Kalíková K.: (ref) 146
Kalousková R.: (pmp) 381
Kaniaková K.: (ref) 301
Karas J.: (ref) 28
Káš J.: (ref) 589
Kašička V.: (os.zp.) 273
Keresteš O.: (ref) 358
Kirchner M.: (ref) 481
Kittel H.: (b) 67
Kizek R.: (pmp) 687, (s) 643
Klapková E.: (pmp) 687
Klein R.: (pmp) 543
Kodeš Z.: (ref) 335
Kohout M.: (b) 459
Kolouchová I.: (ref) 129, 235, 335
Kolouchová K.: (ref) 180
Kolská Z.: (ref) 607, 672
Komárková B.: (b) 266
Kořínková J.: (pmp) 751
Kosina P.: (os.zp.) 651
Kotingová L.: (pmp) 751
Kratochvíl B.: (rec) 646, (ref) 566, 737, (úv) 517
Kratochvíla J.: (ref) 296
Krečmerová M.: (ref) 152
Kubátová H.: (ref) 730
Kučera M.: (pmp) 509
Kulišová M.: (ref) 129
Kutová A.: (ref) 308
Kyselka J.: (b) 463
Labuda J.: (os.zp.) 275
Lederer J.: (s) 450
Loupancová K.: (pmp) 693
Lukáčová A.: (ref) 316
Macák J.: (ref) 110
Machač P.: (pmp) 324
Málek J.: (os.zp.) 276
Maliarová M.: (ref) 528
Malinová L.: (pmp) 381
Malinovská Z.: (ref) 494
Martinec M.: (pmp) 324, (ref) 35
Martinka N.: (ref) 528
Martínková M.: (ref) 163
Mašková E.: (os.zp.) 91
Maťátková O.: (ref) 235
Matějka P.: (úv) 565
Matušková E.: (b) 266
Mesarčová L.: (pmp) 543
Mika O. J.: (os.zp.) 654
Mikláš R.: (pmp) 42
Milata V.: (os.zp.) 277, 278
Milde D.: (ref) 4
Miškovská A.: (ref) 662
Mittnerová A.: (b) 259, (ref) 187
Moravcová L.: (pmp) 751
Mráz J.: (b) 461
Nad' P.: (ref) 522
Nachmilner L.: (ref) 110
Navrátil T.: (b) 641, 647, (s) 81, 83, 642, (úv) 1
Němečková I.: (pmp) 693
Nesměrák K.: (b) 441, (ref) 348, (s) 80, 643, (z) 456
Nesměrák K.: (ref) 719
Nič M.: (b) 459
Novák D.: (b) 266
Novák J.: (ref) 11
Novák L.: (ch.p.) 705
Novák M.: (d) 437, (ref) 617

- Nývltová Z.: (pmp) 751
Obložinský M.: (ref) 416
Ondrejčíková P.: (ref) 365
Opletal L.: (ref) 668
Pařízek A.: (ref) 20, 101
Pašek J.: (b) 459
Petr J.: (b) 267, (úv) 661
Petrus J.: (pmp) 687
Pliska V.: (ref) 20, 101
Plodíková P.: (pmp) 751
Plzák Z.: (ref) 296
Podešva J.: (ref) 215
Pohanka M.: (ref) 358
Pohořelý M.: (pmp) 48
Polívka P.: (ch.p.) 548
Pospíšilová E.: (ref) 592
Pošivák J.: (pmp) 543
Potáček M.: (b) 461
Princ I.: (z) 456
Procházková E.: (ref) 395
Proškovcová M.: (ref) 494, 522
Průša R.: (pmp) 687
Raab M.: (b) 262, (úv) 469
Rádl S.: (ref) 471
Réblová Z.: (ref) 287
Rehak Z.: (pmp) 746
Rejková J.: (ref) 110
Ridvan L.: (ref) 471
Rosenberg M.: (ref) 301
Rösslerová Z.: (pmp) 751
Roupcová P.: (ref) 228
Rusiňáková K.: (ref) 481
Ružovič T.: (pmp) 48
Rybka A.: (ref) 668
Rýček L.: (ref) 204
Ryparová O.: (b) 73
Řápková R.: (b) 631
Říhová Ambrožová J.: (ref) 119
Salanci E.: (pmp) 42
Salayová A.: (pmp) 135
Sedlák M.: (os.zp.) 653
Shishkanova T. V.: (ref) 592
Schwarzová K.: (b) 641, (s) 81, 83
Slanina Z.: (b) 65, 445
Slaninová T.: (ref) 599
Sokol J.: (ref) 528
Sotáková I.: (v.ch.) 552
Srsenová L.: (s) 642
Stárka L.: (ref) 115
Steinerová D.: (b) 266
Stejskalová K.: (b) 73
Svoboda K.: (pmp) 48
Sysel P.: (ref) 681
Šahnič D.: (ref) 737
Šilhan M.: (ch.p.) 548, 705
Šilhárová D.: (ref) 301
Škarohlíd R.: (ref) 35
Škoda J.: (v.ch.) 700
Šmejkal P.: (úv) 285
Šulcová P.: (rec) 86, (s) 268
Šusterová M.: (ref) 681
Švábenská E.: (ref) 228
Šviráková E.: (pmp) 693
Švorčík V.: (ref) 308
Šyc M.: (pmp) 48
Teplá M.: (v.ch.) 700
Teplý P.: (v.ch.) 700
Timkina E.: (ref) 235
Tkáčiková L.: (pmp) 135
Tlčíková M.: (ref) 405
Trhlíková O.: (ref) 215
Tůma P.: (os.zp.) 274
Tyrpekl V.: (ref) 343
Ulrichová J.: (b) 267
Ungvarská Maľučká L.: (ref) 372
Vacek J.: (os.zp.) 651
Váczi P.: (ref) 494
Vecka M.: (b) 71
Vesteg M.: (ref) 316
Vetchý D.: (ref) 28
Vilémová M.: (ref) 343
Vilímec J.: (ref) 296
Vlachý J.: (ch.p.) 432
Vokál A.: (ref) 501
Volková J.: (pmp) 751
Vozáriková V.: (ref) 536
Vrabcová J.: (b) 262
Vysinsky P.: (pmp) 746
Vyskočil V.: (s) 84, 85, (úv) 99
Wangle T.: (ref) 343
Wanner J.: (ref) 581
Zatloukalová M.: (ref) 172
Zima J.: (s) 84, 85
Zuzáková J.: (ref) 119

ČESKÁ SPOLEČNOST CHEMICKÁ

vydává

CHEMICKÉ LISTY

CHLSAC 116, 1 – 764 (2022)

Vedoucí redaktor

Editor

V. VYSKOČIL

Redakční kruh

Editorial Board

J. BAREK, E. BENEŠOVÁ, P. DRAŠAR, P. HOLÝ, P. CHUCHVALEC, M. JURÁŠEK, Z. KOLSKÁ,
B. KRATOCHVÍL, J. MASÁK, J. PODEŠVA, P. ŠMEJKAL

Zahraniční a oblastní redaktori

Foreign and Regional Editors

F. ŠVEC (USA)

Redakční rada

Advisory Board

K. BLÁHA, L. ČERVENÝ, E. DIBUSZOVÁ, L. GRUBHOFFER, J. HANIKA, Z. HAVLAS, M. HOF, Z. HOSTOMSKÝ, J. KÁŠ,
M. KOMAN, P. KONVALINKA, J. KOTEK, J. KOUBEK, J. MÁLEK, P. MATĚJKA, K. MELZUCH, V. PAČES, M. POSPÍŠIL,
V. RŮŽIČKA, P. SLAVÍČEK, I. STIBOR, V. ŠIMÁNEK, J. ŽIMA, T. ŽIMA

Technická redaktorka

Editorial Assistant

R. ŘÁPKOVÁ

Ročník 116 (2022)

Volume 116 (2022)

Listy chemické, ročník 146 – Časopis pro průmysl chemický, ročník 132

Str. 1 – 764

ISSN 0009-2770



Švýcarský nůž analytiky

Inspirovaný věrností a spolehlivostí – to je nová éra SFC

Superkritický fluidní chromatografický systém Nexera UC je dostupný v různých konfiguracích tak, aby poskytoval aplikačně specifické řešení zákazníkům ve farmaceutickém, chemickém a potravinářském průmyslu. Unikátní hardwarové inovace zaručují spolehlivou a stabilní analýzu, kterou lze získat ideální nástroj pro náročné separace vzorků. Díky spojení specifické MS detekce a všestrannosti SFC dosáhne tento systém nejvyšší možné citlivosti.

Bezprecedentní stabilita tlaku zajistí přesná a reprodukovatelná data

pomocí unikátního nízko-objemového regulátoru zpětného tlaku

Rychlejší průtoky, vyšší výkon a nižší náklady na analýzu

díky nízko-viskózní mobilní fázi, která je nejvíce přátelská k životnímu prostředí

Automatizovaný proces vytváření metod pro LC nebo SFC testování

Kombinace se superkritickou fluidní extrakcí spojuje rychlou a jednoduchou přípravu vzorku s nejmodernější chromatografickou analýzou a vysokocitlivostní detekcí



Hydrogen on demand

H-Genie® Lite is the safest and most sustainable alternative to traditional hydrogen cylinders for supporting batch and balloon hydrogenation reactions in your chemistry lab. This portable, benchtop system generates 3.0 purity hydrogen on-demand from water and electricity using a patented electrolytic cell. Its minimal footprint ensures it will easily fit inside any fume hood. H-Genie® smart high pressure hydrogen generator eliminates the need for storage, handling, and replacing of hydrogen cylinders.

Simply click and go to start your hydrogenation process.

To find out more, visit SigmaAldrich.com



The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

Sigma-Aldrich®
Lab & Production Materials